

Problèmes nosologiques et thérapeutiques à propos d'une observation d'hypogammaglobulinémie primitive et acquise de l'adulte

THÈSE

pour le Doctorat d'Etat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Octobre 1975

par

Jean-Louis PAILHOUS

Membres du Jury

MM. A. DELAUDE

Président

R. FEDOU

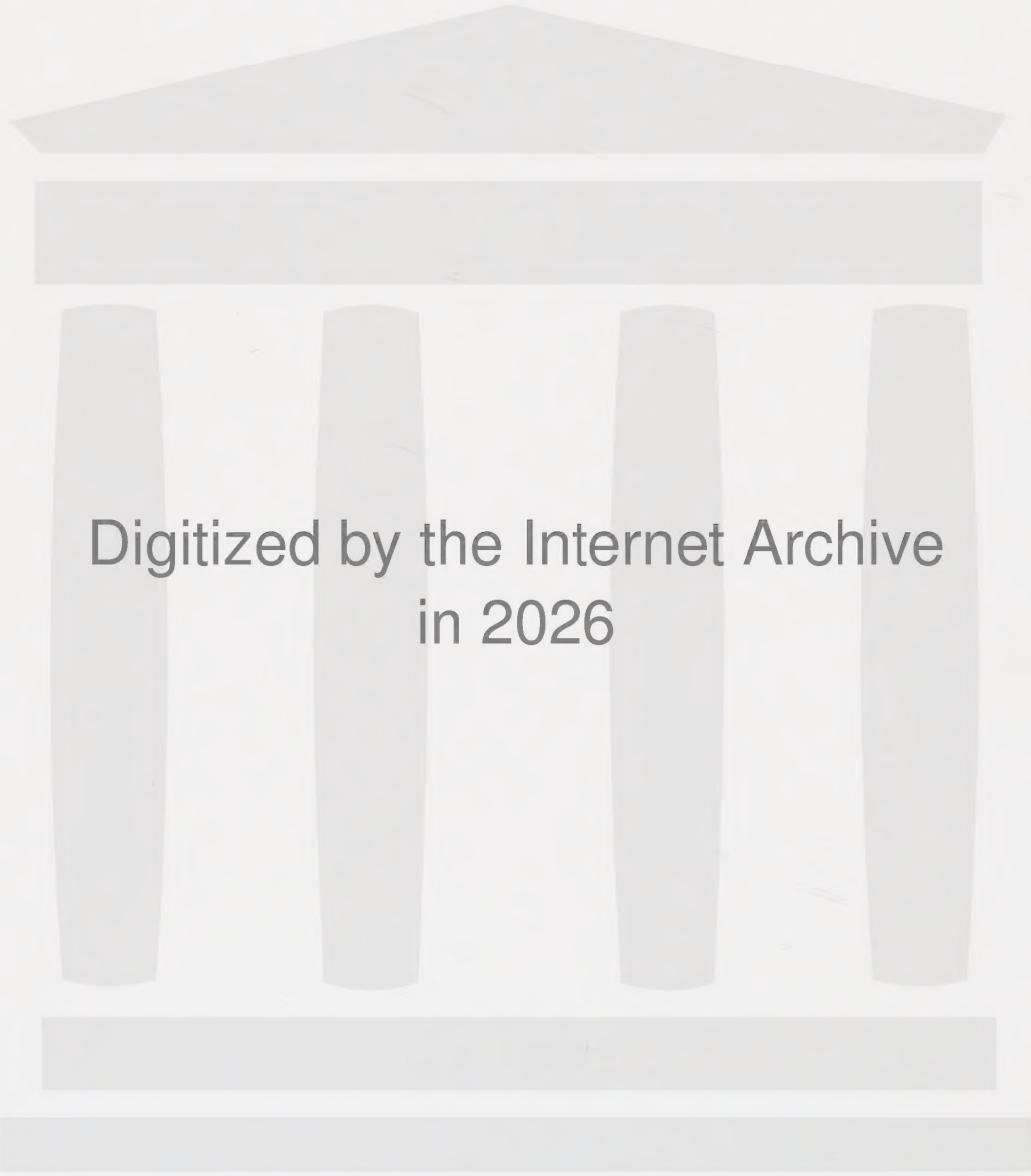
A. JOVER

J.-L. ALBAREDE

Assesseurs

M. DUFFAUT

Suppléant



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546616_0001

**Problèmes nosologiques et thérapeutiques à propos
d'une observation d'hypogammaglobulinémie primitive
et acquise de l'adulte**

THÈSE

pour le Doctorat d'Etat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Octobre 1975

par

Jean-Louis PAILHOUS

Membres du Jury	{	MM. A. DELAUDE	}	<i>Président</i>
		R. FEDOU		<i>Assesseurs</i>
		A. JOVER		
		J.-L. ALBAREDE		
		M. DUFFAUT		<i>Suppléant</i>

Problèmes nosologiques et thérapeutiques à propos
d'une observation d'hypertension artérielle primitive
et acquise de l'adulte



THÈSE

pour le Doctorat d'Etat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 20 Mars 1955

par

Jean-Louis PAILLOUS

Président

M. A. GELAND

Examinateur

M. YEROU
M. ROYER
M. ALBERT

Examinateur de l'Etat

Opposant

M. BOUTAUD

UNIVERSITE PAUL SABATIER

118, Route de Narbonne - 31077 TOULOUSE CEDEX

Président de l'Université
1er Vice-Président
2ème Vice-Président
3ème Vice-Président Etudiant

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN
Mlle RIVEMALE

TABEAU DU PERSONNEL DES FACULTES DE MEDECINE GROUPEES DANS L'UNIVERSITE PAUL SABATIER

HONORARIAT

Doyen honoraire
Doyen honoraire
Doyen honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire

M. CALVET
M. BRUSTIER
M. LAZORTHES
M. VALLOIS
M. TAPIE
M. DELAS
M. RISER
M. BUGNARD
M. VINCENT
M. MOREL
M. BOUISSET

Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire

M. CALMETTES
M. THOMAS
M. LAGROT
M. DESFORGES-MERIEL
M. FABRE P.
M. JAHIER
M. SENDRAIL
M. PONS
M. SOREL
M. PLANQUES
M. MARQUES

FACULTE DE MEDECINE DE PURPAN

Doyen : M. BOLLINELLI

PROFESSEURS TITULAIRES

M. ARME NGAUD	Clinique des Maladies Infectieuses
M. AUVERGNAT	Biophysique Médicale A
M. BAISET	Physiologie Appliquée et Pharmacologie
M. BAZEX	Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
M. BASTIDE	Anatomie
M. BEC	Ophthalmologie
M. BESSOU	Physiologie
M. BOULARD	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale
M. BROUSSY J.	Embryologie Générale
M. DALOUS	Clinique Médicale Infantile A
M. DAMBRIN	Pathologie Chirurgicale
M. DARDE NNE	Clinique Médicale et Cardiologique
M. DELAUDE	Clinique de Pneumo-physiologie
M. DENARD	Hydrologie Thérapeutique et Climatologie
M. DUCOS	Immunologie
M. ESPAGNO J.	Neuro-Chirurgie
M. FABRE J.	Anatomie Pathologique
M. GADRAT	Clinique Médicale Sud
M. GAYRAL	Psychiatrie d'Adultes
M. GRFZES-RUEFF	Médecine Légale et Médecine du Travail

FACULTE DE MEDECINE DE RANGUEIL

Doyen : M. ENJALBERT

PROFESSEURS TITULAIRES

M. ARLET	Rhumatologie
M. BIERME	Hématologie
M. BIMES	Histologie
M. BOUISSEAU	Anatomie Pathologique
M. BRU	Biophysique Médicale B
M. CADENAT	Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale
M. CALAZEL	Cardiologie Clinique et Expérimentale
M. CLAUD	Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale
M. DARNAUD	Thérapeutique
M. DEODATI	Clinique Ophtalmologique
M. DOUSTE-BLAZY	Biochimie Médicale
M. DUPRE	Dermato-Vénérologie
Mme ENJALBERT	Bactériologie et Virologie
M. ENJALBERT	Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire
M. FICAT	Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie
M. GEDEON	Clinique Chirurgicale
M. GERAUD	Clinique Neurologique et Psychiatrique
M. GUILHEM	Histologie
M. JUSKIEWENSKI	Anatomie Appliquée
M. LAZORTHES G.	Clinique de Neuro-chirurgie

M. GRIMAUD Clinique Chirurgicale et du Cancer
M. LAPORTE J. Sémiologie et Clinique Médicale
M. LARENG Anesthésie et Réanimation
M. MONNIER Hygiène et Médecine Sociale
M. MONROZIES Accouchement et Obstétricie Sociale
M. PASQUIE Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie
M. PLANEL Biologie Médicale
M. RASCOL Neurologie
M. REGNIER Clinique Médicale Infantile B
M. RIBAUT Pathologie Médicale
M. RUFFIE R. Clinique Rhumatologique
M. VALDIGUIE P. Biochimie Médicale

M. LE TALLEC Médecine Interne
M. LHEZ Cliniques des Maladies des Voies Urinaires
M. MIGUENES Pneumo-Physiologie
M. MONTASTRUC Physiologie Appliquée et Pharmacologie
M. PONTONNIER A. Clinique Obstétricale
M. POULHES Clinique Chirurgicale A et Gynécologie
M. ROULLEAU Electro-radiologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.)

M. ALBAREDE (M.C.A.) Pneumo-Physiologie
M. ARBUS (M.C.A.) Médecine Légale et Toxicologie
M. BARTHE (M.C.A.) Pédiatrie
M. BESOMBES (M.C.A.) Physiologie
M. BOLLINELLI (P.S.C.) Pneumo-Physiologie
M. CATHALA (M.C.A.) Anesthésiologie
M. COLOMBIES (M.C.A.) Hématologie
M. COMBELLES (M.C.A.) Anatomie et Organogénèse
M. COMBES (P.S.C.) Radiologie
M. CONTE (M.C.A.) Néphrologie
M. COSTAGLIOLA (P.S.C.) Chirurgie Générale
M. ESCHAPASSE (P.S.C.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ESTRADE (P.S.C.) Cancérologie
M. FABRE Jean (P.S.C.) Anatomie Pathologique
M. FEDOU (P.S.C.) Médecine Interne
M. FOURNIE A. (M.C.A.) Rhumatologie
M. GAILLARD (M.C.A.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. GALINIER (M.C.A.) Médecine Interne
M. GHISOLFI (M.C.A.) Pédiatrie
M. GUIRAUD R. (P.S.C.) Biophysique
M. GUIRAUD-CHAUMEIL B. (M.C.A.) Neurologie
M. LACOMME (M.C.A.) O.R.L.
Mme LARENG (P.S.C.) Bactériologie - Virologie
M. LARROUY (P.S.C.) Parasitologie
M. LAZORTHES F. (M.C.A.) Chirurgie Générale
M. MANELFE (M.C.A.) Radiologie
M. PAGES (P.S.C.) Physiologie
M. PASCAL (M.C.A.) Hepato-gastro Entérologie
M. PONTONNIER F. (MCA) Urologie
M. PRIS (M.C.A.) Hématologie, Maladies du Sang (option clinique)
M. PUTOIS (M.C.A.) Radiologie
M. SALVADOR (M.C.A.) Thérapeutique Réanimation - Rééducation
Fonctionnelle et Hydrologie
Histologie, Embryologie, Cytogénétique
M. SOLEILHAVOUP (M.C.A.)
M. UTHEZA (P.S.C.) Orthopédie, Traumatologie et Chirurgie Plastique

PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.)

M. BAYARD (M.C.A.) Endocrinologie
M. BECUE (M.C.A.) Anatomie et Organogénèse
M. BERNADET (M.C.A.) Cardiologie
M. BES (P.S.C.) Neurologie
M. BOUNHOURE (M.C.A.) Cardiologie
M. CARTON (M.C.A.) Cancérologie
Mme DIDIER (M.C.A.) Bactériologie, Virologie
M. DUFFAUT (M.C.A.) Médecine Interne
M. ESCAT (P.S.C.) Chirurgie Générale
M. FABIE (M.C.A.) Stomatologie
M. FREXINOS (M.C.A.) Hépatologie, Gastro-entérologie
M. GAUBERT (P.S.C.) Chirurgie Infantile
M. GAY (M.C.A.) Orthopédie - Traumatologie et Chirurgie Plastique
M. GERAL (P.S.C.) Physiologie
M. GOUZI (M.C.A.) Chirurgie Générale
M. JOVER (M.C.A.) Pneumo-Physiologie
M. LAZORTHES Y. (MCA) Neuro-chirurgie
M. MORON (M.C.A.) Psychiatrie Infantile
M. OHAYON (M.C.A.) Immunologie (option bioclinique)
M. PONTONNIER G. (MCA) Gynécologie, Obstétrique
M. PUEL (M.C.A.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. PUJOL (M.C.A.) Médecine du Travail
M. REGIS (M.C.A.) Biophysique
M. RIBET (P.S.C.) Hépatogastro Entérologie
M. ROCCHICCIOLI (M.C.A.) Pédiatrie
M. RUMEAU (M.C.A.) Anatomie Pathologique
M. SARRAZIN (P.S.C.) Chirurgie Générale
M. SEQUELA (M.C.A.) Parasitologie
M. SUC (P.S.C.) Néphrologie
M. THOUVENOT (M.C.A.) Biochimie
M. VALDIGUIER (P.S.C.) Biochimie
M. VIRENOUE (M.C.A.) Anesthésiologie

AGREGES LIBRES

M. GLEIZES Pathologie Expérimentale
M. SOUQUET Chirurgie Générale

AGREGES LIBRES

M. ESPAGNO G. Obstétrique

Secrétaire Général de l'Université :

M. PRINEAU

Liste arrêtée le 20 Mai 1975

PROBLEMES NOSOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

D'HYPOGAMMAGLOBULINEMIE PRIMITIVE ET

ACQUISE DE L'ADULTE

Je dédie cette thèse

- A ma grand-mère,

- A mon père et à ma mère

avec toute ma reconnaissance

- A ma soeur

avec mon affection

- A tous mes parents

- A mes amis.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur A. DELAUDE
Professeur de Clinique de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

*Vous nous avez fait le grand honneur
de bien vouloir présider notre jury
de Thèse.*

*Qu'il nous soit permis de vous témoigner
ici notre profond respect.*

A notre jury de Thèse

Monsieur le Professeur R. FEDOU
Maître de Conférences agrégé de Médecine Interne.
Médecin des Hôpitaux.

*Vous avez contribué à l'élaboration des
bases de nos connaissances médicales et cli-
niques par un enseignement qui nous a été
précieux.*

*Veillez trouver le témoignage de notre
reconnaissance.*

Monsieur le Professeur A. JOVER
Maître de Conférences agrégé de Pneumo-phtisiologie
Médecin des Hôpitaux.

*Nous vous remercions vivement de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de siéger
à notre jury de thèse.*

Soyez assuré de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur J.L. ALBAREDE
Maître de Conférences agrégé de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Nous avons été très sensible à votre enseignement et à la compréhension alliée à la gentillesse que nous avons toujours trouvé auprès de vous.

Que ce travail soit le remerciement sincère de tout ce que vous nous avez ainsi offert.

Monsieur le Professeur M. DUFFAUT
Maître de Conférences agrégé de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux.

Vous avez accepté très spontanément de siéger à notre jury de Thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur P. LEOPHONTE
Chef de Clinique
Assistant des Hôpitaux.

*Vous avez inspiré et dirigé ce travail avec
compétence et dévouement. Nous vous exprimons
notre profonde reconnaissance pour votre
bienveillance et pour votre amitié.*

A Madame le Docteur E. ARLET-SUAU
Chef de Clinique
Assistant des Hôpitaux.

*Pour l'aimable collaboration apportée dans ce
travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de nos
sincères remerciements.*

INTRODUCTION

Les hypogammaglobulinémies tardives, primitives et acquises de l'adulte sont réputées exceptionnelles.

Actuellement de nombreux cas en sont publiés de plus en plus souvent dans la littérature.

Le terme d'agammaglobulinémie parfois employé dans notre étude doit être réservé aux déficits majeurs en gammaglobulines (gammaglobulines inférieures ou égales à 1 %).

Nous rapportons un cas d'Hypogammaglobulinémie de l'adulte recueilli à la clinique de Pneumophtisiologie (Professeur A. DELAUDE).

Cette étude comporte quatres parties :

- 1) Présentation de l'observation.
- 2) Une revue générale de la littérature qui conduit à situer les gammaglobulines dans les moyens de défense de l'organisme contre l'infection, de classer les déficits en Immunoglobulines et d'envisager la thérapeutique et les accidents de la thérapeutique par les gammaglobulines.
- 3) Une discussion qui rend compte des problèmes nosologiques et thérapeutiques.
- 4) Une conclusion.

PRESENTATION DE L'OBSERVATION

Madame E... ROSARIO est née en 1940. Son histoire clinique peut être scindée en 4 étapes.

I - JUSQU'A L'AGE DE 20 ANS (1940-1960)

La première enfance se déroule normalement. Par la suite on n'a pas la notion d'épisodes infectieux à répétition. Elle a la rougeole et la coqueluche, ces maladies évoluent sans complications. Elle subit la vaccination anti-variolique et le DTTAB sans incidents, elle n'est pas vaccinée contre la poliomyélite ni par le B.C.G.

A l'âge de 2 ans, elle est intoxiquée par une injection massive de pastilles Valda, avec coma allégué pendant une période de 8 jours (?). Elle présente en suite une diarrhée chronique jusqu'à l'âge de 16 ans, sans retentissement général.

A 13 ans, un virage spontané de la cuti-réaction sans manifestations radio-cliniques est traité par le repos.

En bref, on peut retenir de cette période :

- l'absence de manifestations infectieuses chroniques ou à répétition
- mais l'existence d'une diarrhée chronique pendant plusieurs années.

II - DE L'AGE DE 20 A 28 ANS (1960-1968)

Pour la première fois en 1960, elle se plaint d'une sinusite trainante avec jetage muco-purulent chronique. Ces manifestations ORL se reproduisent les années suivantes associées à une bronchorrée chronique périodiquement surinfectée.

En 1967, elle est traitée pour une pneumonie franche à gauche.

En 1968, elle est opérée des sinus.

Dans l'intervalle, elle aura 2 grossesses sans complications, avec la 2ème fois cependant un accouchement prématuré à 8 mois.

En bref, pendant une période de 8 ans :

- manifestations infectieuses à répétition, ORL, bronchiques et pulmonaires.

III - DE L'AGE DE 29 A 34 ANS (1969-1974)

Elle est hospitalisée pour la 1ère fois à la clinique de pneumophtisiologie (Professeur A. DELAUDE) en janvier 1969, pour bilan pulmonaire en raison d'une bronchorrée chronique abondante et infectée associée à une dyspnée à l'effort et une altération de l'état général.

* Bilan Respiratoire et Général

A l'entrée dans le service :

- elle est apyrétique mais asthénique avec un poids à 43 Kgs.
- la bronchorrée varie de 50 à 80 cc par jour avec une dyspnée d'effort pour 2 étages.
- à l'examen on note : des rales bronchiques bilatéraux, et une hypertrophie splénique.

En Radiotomographie pulmonaire :

- réticulo-nodulation parenchymateuse bilatérale
- infiltration hétérogène des 2 sommets
- adénopathies médiastinales bilatérales.

On élimine :

- une tuberculose pulmonaire les bascilloscopies sont négatives et les tests tuberculiniques le sont également (y compris l'IDR à 50 u)
- une sarcoidose : les biopsies bronchique et prescalénique sont négatives.

On évoque des dilatations de bronches diffuses confirmées par bronchographie sous forme de bronchectasies cylindriques.

- il existe une sinusite maxillaire bilatérale.
- l'électrophorèse des protides objective une hypogammaglobulinémie sévère.

Sous traitement antibiotique et fluidifiant bronchique associé aux cures de drainages et à l'administration de gammaglobulines, la bronchorrée cesse d'être purulente et se tarit avec 20 cc par jour. La malade prend 5 kg. Les signes cliniques s'améliorent, les images parenchymateuses régressent, la fonction ventilatoire reste perturbée.

	Valeurs théoriques	Valeurs trouvées
CV	3085 ml	2150 ml
VEMS	2345 ml	1100 ml
$\frac{\text{VEMS} \times 100}{\text{CV}}$	76 %	51 %

Spirographie Janvier 1969

* Bilan de l'hypogammaglobulinémie1) Diagnostic et intensité de l'hypogammaglobulinémie (Tableau 1)

1 <u>Electrophorèse</u>	1969	1970	1971	1974
- protides g/l	<u>46</u>	<u>50</u>	<u>52</u>	<u>60</u>
- globulines %	5	4	6	8
2 <u>Immuno-électrophorèse sérique</u>				
<u>IgG</u>	<u>absent</u>	<u>diminué</u>	<u>diminué</u>	<u>diminué</u>
<u>IgM</u>	<u>absent</u>	<u>absent</u>	<u>absent</u>	<u>absent</u>
<u>IgA</u>	absent	absent	absent	absent
3 <u>Dosage des Immunoglobulines en % par rapport à la normale</u>				
<u>IgG</u>	<u>3 %</u>	<u>34 %</u>	<u>36,5 %</u>	
<u>IgM</u>	<u><0,5 %</u>	<u>0,75 %</u>	<u>1,1 %</u>	
<u>IgA</u>	<u><0,5 %</u>	6 %	8,7 %	
Sous traitement par les γ globulines				

TABLEAU 2 Variation du taux des immunoglobulines sur 5 ans.

- l'électrophorèse des protides objective à côté d'une hyper α_2 globuline une importante hypogammaglobulinémie.

- l'immuno-électrophorèse confirme le caractère global et sévère de l'hypogammaglobulinémie.

- l'immuno-électrophorèse de la salive montre la présence de la pièce sécrétoire et de faibles quantités d'immunoglobulines

IgA <0,05 mg/l et IgG : 4,8 mg/l

2) Exploration de l'immunité humorale

A - Titration des anticorps

1°) Anticorps naturels

Groupe A Rh ⁺	. anti A salin	2
	. anti B papainées	4

2°) Anticorps immuns

. anti streptolysine	10 u
. anti staphylolysine	< 1 u
. anticorps anti typhiques paratyphiques O et M	< 40
. Grippe A ₂ 65	< 10
A ₂ 68	< 10
A ₂ HK	< 10
B	< 10
S	< 10
. Antipoliavirus virus I	80
virus II	20
virus III	40
. Adénovirus	< 8
. Ornithose-Psittiacose	< 8
. Paul et Bunnel	0

B - Etude des plasmocytes

* Myélogramme

Cellules réticulaires

Hémocytoblastes

Myéloblastes.....	1	
Promyélocytes.....	1	
Myélocytes neutrophiles.....	10	
Myélocytes éosinophiles.....	9	
Métamyélocytes neutrophiles.....	11	64 %
Métamyélocytes éosinophiles.....	3	
Polynucléaires neutrophiles.....	28	
Polynucléaires éosinophiles.....	6	
Polynucléaires basophiles.....	1	

Proerythroblastes.....	1	
Erythroblastes basophiles.....	1	
Erythroblastes polychromatophiles.	4	15 %
Erythroblastes acidophiles.....	9	
Lymphocytes.....	19	
Monocytes.....	1	21 %
Cellule histiomonocytaire.....	1	
Plasmocytes		

Rapports $\frac{\text{granulocytes}}{\text{erythroblastes}} = 4,27$ $\frac{\text{granulocytes}}{\text{leucocytes hyalin}} = 3,04$

* Examen cytochimique des granulocytes

- Myélo peroxydoses (MPO) 3
- PAS (Periodic-Acid-Schiff)
pour les polynucléaires 146
pour les lymphocytes 3
- Phosphatases alcalines leucocytaires PAL 46

Le titrage des différents anticorps objective un taux très bas des anticorps naturels et immuns. Il n'y a pas de plasmocytes au myélogramme. L'examen cytochimique des granulocytes montre des myélo-péroxydases abaissées alors que les phosphatases alcalines leucocytaires sont à la limite supérieure de la normale par contre le PAS est normal.

* Biopsie splénique

L'étude histo-pathologique après ponction de la rate, montre un tissu un peu congestif sans caractère pathologique. Son étude en microscopie électronique montre l'absence de granulations au niveau des quelques rares plasmocytes.

3) Exploration de l'immunité cellulaire

L'exploration de l'immunité cellulaire est incomplète. Il n'a pas été pratiqué de test de transformation lymphoblastique. La réactivité cellulaire retardée est faible mais présente. Elle est négative pour la candidine à 1/1000 et les moisissures et faiblement positive pour la tuberculine à 50 u et les allogènes microbiens Streptocoque A, Klebsillia, Freed lander, Proteus .

* Exploration des défenses phagocytaires

Les polynucléaires sont quantitativement et qualitativement normaux.

L'exploration fonctionnelle leucocytaire est normale.

NBT

	Malade	Témoin
D _o repos	0,030	0,030
D _o latex	0,325	0,230
Delta D _o	0,295	0,200

Indice phagocytaire 4,75

Migration spontanée 1,4

4) Affirmation du caractère primitif de l'hypogammaglobulinémie

Cette hypogammaglobulinémie paraît primitive :

* Il n'y a pas de syndrome de carence protidique majeur évident.

- entéropathie exudative malnutrition
- syndrome néphrotique
- dermatose exfolliatrice généralisée

* Devant la présence des adénopathies médiastinales, on aurait pu redouter une lymphoréticulopathie maligne.

La régression spontanée des adénopathies plaide contre une telle éventualité, ainsi que l'évolution ultérieure, et on peut exclure un lymphosarcome, un réticulosarcome, une maladie de Hodgkin ou une leucose lymphoïde chronique.

L'immunoélectrophorèse écarte une maladie de Kahler ou une maladie de Waldenström.

L'image radiologique pulmonaire permet d'écarter à priori un thymome.

L'enquête immunologique est négative dans le cas d'une collagénose, polyarthrite rhumatoïde et Lupus Erythémateux disséminé en particulier.

- Waaler Rose et Latex négatif
- Pas d'auto-anticorps
- Pas d'anticorps antinucléaires

Enfin, il n'y a pas d'anomalies du caryotype. Une sardoidose est peu probable, les biopsies étagées s'avèrent négatives et le bilan n'est pas poussé plus avant.

5) Affirmation du caractère acquis

Il est toujours aléatoire d'affirmer le caractère acquis d'une agammaglobulinémie de l'adulte.

- pour * L'apparition tardive des manifestations infectieuses et le déroulement normal des épisodes infectieux de l'enfance.
- * L'enquête familiale

Electrophorèse des protides	Père	Mère	Soeurs	
			M ^{me} G.M.	M ^{me} MM.
Protides totaux g/l	60 —	65 —	69 —	70 —
Gammaglobulines %	26,2	31,6	20	20,9

La malade a été convoquée pour le reste de l'enquête qui n'a pas été faite.

- Contre * La présence de diarrhée chronique de l'Enfance

IV - EVOLUTION SOUS TRAITEMENT PAR LES GAMMAGLOBULINES PENDANT 5 ANS

L'évolution sous thérapeutique substitutive par les gammaglobulines (40 cc IM toutes les 3 semaines de gammaglobulines standard à 16,5 %) est satisfaisant.

- Reprend une activité normale.
- Raréfaction des épisode infectieux qui revêtent une moindre gravité.
- Quelques poussées de sinusite et de bronchite.
- La spirométrie s'améliore progressivement.

	Valeurs trouvées	Valeurs théoriques
CV	2600 ml	3065 ml
VEMS	1200 ml	2330 ml
$\frac{VEMS \times 100}{CV}$	46 %	76 %

- Il persiste au plan radiologique de discrètes adénopathies médiastinales. La VS et les principales constantes biologiques demeurent normales. Le déficit en immunoglobulines reste immuable et profond.

V - APPARITION DES ACCIDENTS ALLERGIQUES

En Août 1974, lors de la 3ème injection de gammaglobulines (4 injections de 10 ml tous les 20 jours) se produit un malaise général à type de réaction anaphylactique, avec pâleur, vomissement, tremblement, sensation de froid et d'étouffement.

Paradoxalement la 4ème injection se passe sans incident.

En Septembre 1974, nouvelle réaction allergique immédiate compliquée d'oedème de quincke.

On pouvait penser qu'il s'agissait de réaction vis-à-vis des gammaglobulines A du donneur, puisque l'administration de gammaglobulines purifiés sans IgA du CNTS de Strasbourg, s'est passée sans incident. Mais la recherche anticorps anti IgA est négative. Par contre les cryoglobulines sont positives après l'injection de gammaglobulines et soulèvent le problème de la formation de complexes immuns circulants.

Les autres injections de gammaglobulines avec des gammaglobulines standard du Centre de Transfusion Sanguine de Toulouse, selon la méthode de BEDRESKA se passent sans complications.

RE V U E G E N E R A L E

I - Place des Immunoglobulines dans les moyens de défense de l'organisme contre l'infection.

II - Classification des déficits en Immunoglobulines.

III - Thérapeutique et accidents de la thérapeutique par les gammaglobulines.

PLACE DES IMMUNOGLOBULINES DANS LES MOYENS DE DEFENSE DE L'ORGANISME

CONTRE L'INFECTION

Les relations qui s'établissent entre l'agent pathogène et l'organisme qu'il contamine ont été décrits sous les termes "d'attaque" et de "défense".

Les moyens de défense de l'organisme mettent en jeu deux types de mécanismes :

- cellulaires spécifiques ou non
- humoraux spécifiques ou non

Ces deux mécanismes sont étroitement liés entre eux, ils n'exercent pas leurs actions comme une succession de barrières indépendantes et tout déficit de l'un retentit sur l'ensemble des défenses

Du point de vue chronologique nous distinguerons :

1°) Les processus précoces ou voie afférente (78) avec :

- Revêtement cutané-muqueux et immunité locale au niveau des muqueuses
- L'inflammation
- La fonction phagocytaire non spécifique dévolue au macrophage mais où les opsines spécifiques jouent un "rôle important". (109)

2°) Les processus retardés ou voie efférente qu'il est classique de diviser en 2 parties :

- immunité humorale
- immunité cellulaire

Cette immunité spécifique est basée principalement sur l'activité des cellules qui dérivent de la lignée lymphocytaire. Elle se manifeste au niveau humoral par la synthèse d'anticorps spécifiques :

gammaglobulines et au niveau cellulaire par l'apparition de cellules spécifiquement sensibilisées.

Notre sujet d'étude intéresse plus particulièrement l'immunité humorale mais nous ne pouvons faire abstraction de l'immunité cellulaire car ces deux mécanismes sont très intriqués.

Nous étudierons successivement : le cadre cellulaire, la réaction immunitaire et un rappel sur les immunoglobulines.

Dans un chapitre particulier nous envisagerons succinctement l'immunité locale et ses relations avec l'immunité générale.

ETUDE DE LA VOIE EFFERENTE

1°) Cadre cellulaire

Les cellules immunologiquement compétentes sont des cellules capables de répondre à l'antigène directement ou d'induire la réponse d'autres cellules. Ces cellules font partie du système réticulo endothélial et du système lymphoïde.

Dans le système réticulo endothélial, la cellule fonctionnellement active est le macrophage.

* Le macrophage est la première cellule intéressée, cette cellule se caractérise par sa fonction de phagocytose et de pinocytose. Cette fonction implique un rôle non spécifique dans l'immunité mais où les opsines spécifiques jouent un rôle important.

Actuellement sont regroupées sous le nom de macrophages toutes les cellules monoclonales de l'organisme répondant à cette fonction de phagocytose. Mais leur seule origine monocyttaire est actuellement discutée car dans certaines conditions, ils pourraient provenir d'une transformation lymphocytaire (42) (57) (117) (121).

Dans le système lymphoïde la cellule prédominante est le lymphocyte.

a) Morphologie

Du point de vue morphologique on distingue :

- le grand lymphocyte
- le petit lymphocyte
- le lymphoblaste

b) Siège

* ganglions lymphatiques : Dans la zone corticale il existe des follicules lymphoïdes, soit follicules primaires constitués par des amas denses de petits lymphocytes, soit des follicules secondaires qui apparaissent après une stimulation ; ils sont constitués par un centre germinatif clair, fait de volumineux lymphocytes en transformation blastique entourés d'une petite couronne de lymphocytes.

- Rate, au niveau de la rate ils forment la pulpe blanche.

- Tube digestif, au niveau du tube digestif les organes lymphoïdes sont nombreux : plaques de Peyer, amygdales, végétations adénoïdiennes.

- Thymus, le thymus est constitué de 2 parties, une zone corticale où prédominent les lymphocytes, et une zone médullaire où prédominent les cellules réticulaires.

* Chez l'oiseau il existe un organe lymphoïde : la bourse de Fabricius, située au niveau de l'intestin. Cependant chez l'homme l'équivalent de la bourse de Fabricius n'a jamais pu être mise en évidence.

c) Classification fonctionnelle des lymphocytes (45 - 51 - 53 - 81)

Plusieurs populations de lymphocytes ont été différenciées suivant leur origine et leur interdépendance vis-à-vis du Thymus.

- M Lymphocytes : Cellules lymphoïdes d'origine médullaire. Ils ont une vie brève et sont incapables de donner une réponse immunologique. Ils colonisent 3 organes lymphoïdes secondaires, certains vont au niveau du Thymus et vers l'organe de Fabricius supposé.

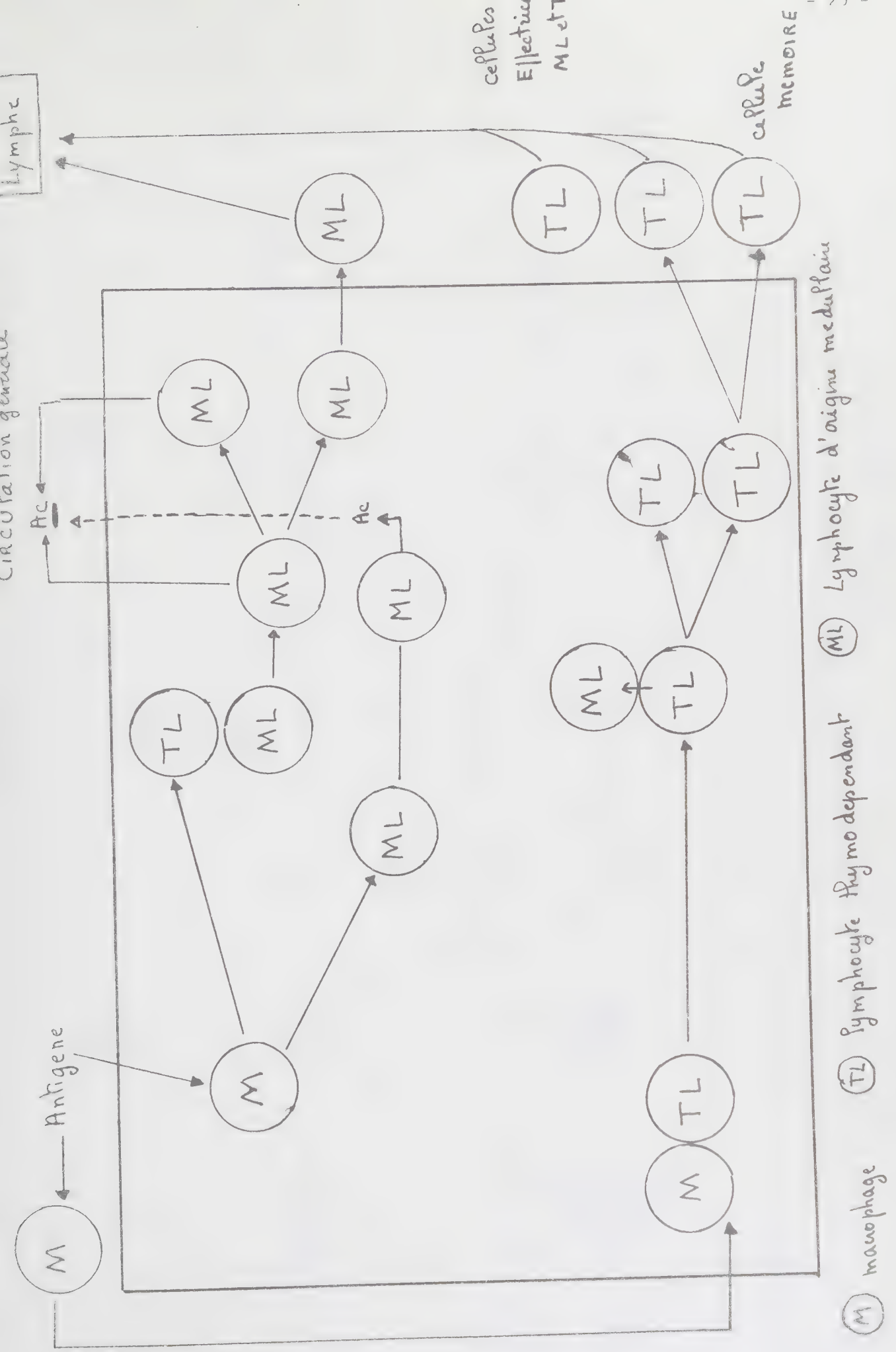
- T Lymphocytes : Ils sont morphologiquement identiques aux lymphocytes d'origine médullaire mais ils portent un antigène Θ . Ils proviennent des lymphocytes qui ont quittés le thymus ou des lymphocytes d'origine médullaire qui ont reçu une information thymique. Ils sont appelés Lymphocytes T parce que thymodépendants ils sont responsables de l'immunité cellulaire.

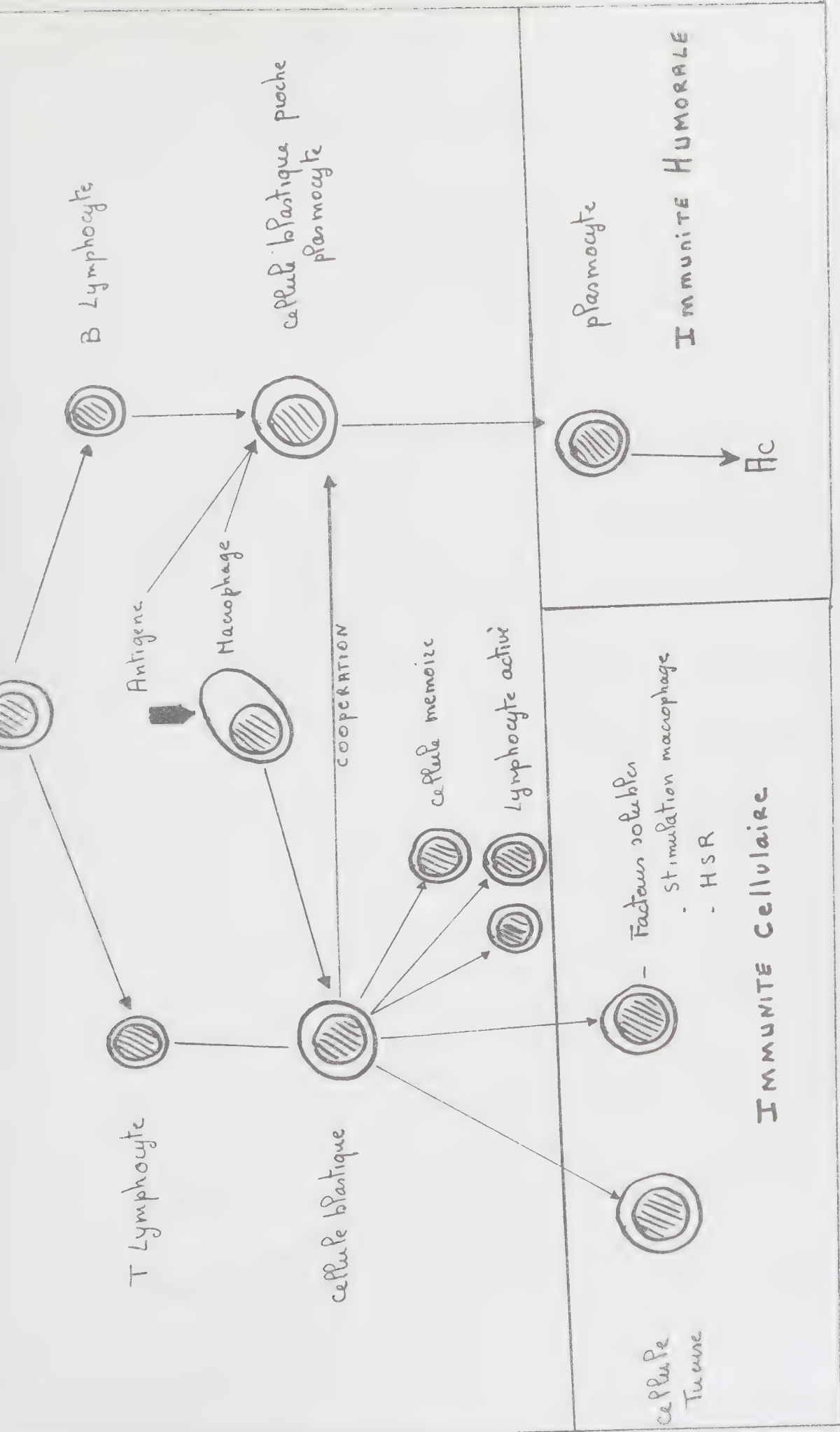
- B Lymphocytes : La plupart des auteurs groupent sous le terme de B lymphocytes tous les lymphocytes échappant au contrôle du thymus.

Les B lymphocytes sont nécessaires à l'expression entière et normale de la réponse anticorps. La Bourse de Fabricius chez l'oiseau est responsable de l'immunité humorale (127). Chez l'homme l'équivalent d'une bourse de Fabricius n'a jamais été déterminée avec précision. Pour Miller une sécrétion du système épithélio-lymphoïde digestif pourrait correspondre à la fonction bursique. Cependant la Maladie de Burton fait penser qu'il peut exister une fonction commandant en supplément du thymus les réponses anticorps.

En fait dans ce domaine la distinction de Moulias entre M Lymphocytes et B Lymphocytes paraît prudente car il n'est pas prouvé que tous les lymphocytes médullaires qui n'ont pas séjourné dans le thymus sont capables de produire des anticorps et s'ils le sont ils ne le peuvent quelquefois qu'en présence de T Lymphocytes.

Le rôle de l'Hormone Thymique circulante reste aussi à définir. Elle pourrait contribuer à la maturation et à la différenciation des cellules T. Dans les carences immunitaires portant sur le B Lymphocyte épargnant le thymus, le niveau sérique d'Hormones Thymique est normal. Par contre, le niveau d'Hormone Thymique circulante est diminué dans les carences immunitaires touchant les cellules T (8) (9).





Schema de la réponse Immunitaire
(d'après Roitt)

2°) Réponse immunitaire (19 - 27 - 51 - 53 - 79 - 81 - 99 - 110 - 121)

a) Réponse primaire

Suivant la nature antigénique d'une molécule, sa voie de pénétration dans l'organisme et la constitution génétique de l'hôte, on obtiendra une réponse à médiation cellulaire prédominante ou uniquement avec formation d'anticorps.

Lors d'une première stimulation par un allergène ou un antigène quelconque, les macrophages prennent contact avec cet antigène et le phagocytent. Mais suivant la nature de l'antigène et sa voie de pénétration la molécule antigénique peut être reconnue directement par les immunoglobulines de membrane fixés à la surface des lymphocytes. Quoiqu'il en soit ces macrophages sont indispensables à l'expression de l'immunité à médiation cellulaire.

Ces macrophages vont à la rencontre des cellules lymphocytaires auxquelles ils transmettent l'information.

La réalité de cette transmission est prouvée mais ses modalités ont donné lieu à plusieurs hypothèses :

- transmission du déterminant antigénique seul ?
- ARN messenger porteur du déterminant antigénique ?
- transfert d'un ARN de faible poids moléculaire ?

Cette cellule sensible à l'antigène est un T lymphocyte. Ce lymphocyte va subir une différenciation et une multiplication. Il contient une substance soluble le facteur de Transfert (TF) qui transmet la spécificité de la réaction immunitaire à d'autres lymphocytes non informés. Mais à côté de cela la cellule sensibilisée acquiert la possibilité de reconnaître spécifiquement l'Antigène (Cellule-mémoire).

A partir de ce stade la réaction immunitaire s'oriente vers une réaction cellulaire ou vers une production d'anticorps.

Dans le cas d'une production d'anticorps, il y a une coopération cellulaire entre T lymphocytes et M lymphocytes ou B lymphocytes. Cette

coopération ferait intervenir les récepteurs de surface des B lymphocytes.

Ces B lymphocytes activés vont se multiplier et se différencier en plasmocytes dont la fonction essentielle est de sécréter les anticorps. Actuellement, il est prouvé qu'il existe des lymphocytes effecteurs dont l'activation aboutit à des petits lymphocytes sécréteurs d'anticorps. A ce stade de la réaction, les Immunoglobulines sécrétées sont des IgM.

Pour certains antigènes, cette coopération cellulaire n'est pas nécessaire, seul le système Burso - dépendant intervient. On parle d'antigènes B dépendants et une mémoire de spécificité est dévolue aux lymphocytes B. Ceci fait appel à des récepteurs pour le complément au niveau des membranes lymphocytaires qui permettent l'activation des cellules B sans passer par les cellules T.

Dans le cadre des réactions cellulaires la cellule T activée va se comporter comme une cellule tueuse si l'antigène est porté par une cellule Histo-incompatible, c'est le phénomène du rejet des greffes si bien qu'on se demande si les récepteurs pour les antigènes T présents à la surface des lymphocytes T ne seraient pas des antigènes d'Histo-compatibilité.

D'autre part, cette cellule T activée sécrète des substances appelées lymphokinines telles que le MIF (Migrating inhibiting factor) qui inhibe la migration des macrophages, des lymphotoxines et des SRF (skin reacting factor). Ces facteurs interviennent dans l'hypersensibilité retardée dans laquelle il n'y a pas de production d'anticorps.

Enfin, existe une coopération cellulaire stimulante ou suppressive vis-à-vis des B lymphocytes.

b) Réponse secondaire

Cette réponse qui a lieu lors d'une 2ème stimulation par le même antigène est conditionnée par l'existence de cellules mémoires.

Ces lymphocytes à vie longue vont recruter des cellules médullo-dépendants (B et T lymphocytes). Les macrophages n'interviennent pas

dans cette réponse secondaire. Cette réaction se caractérise donc par une cinétique plus rapide suivie d'une multiplication et d'une différenciation cellulaire plus intense.

Enfin, il peut y avoir les deux types de réponse cellulaire et humorale à une même stimulation antigénique avec plus ou moins d'importance à l'une ou à l'autre selon les cas.

Un mécanisme unique oriente la réponse vers le type cellulaire ou humoral. Ce mécanisme est tout d'abord sous contrôle génétique car avant tout contact antigénique, il existe des récepteurs de surface qui programment la réponse. Une auto-régulation semble ensuite s'effectuer au niveau de chaque système. Les lymphokines à elles seules renforcent l'immunité à médiation cellulaire tandis que la production d'anticorps se contrôle d'elle-même par un mécanisme de feed-back. On peut également envisager une régulation entre les deux systèmes puisque la suppression des T lymphocytes stimulerait l'activité sécrétoire des B lymphocytes.

LES GAMMAGLOBULINES (28 - 82 - 97 - 98)

L'activité anticorps a pour localisation prédominante la fraction gamma du sérum. Ces gammaglobulines forment un ensemble hétérogène de variabilité structurale et fonctionnelle.

L'immuno électrophorèse a permis de dénombrer 5 classes d'immunoglobulines IgG, IgM, IgA, IgE, IgD.

Ces diverses classes dont chacune englobe de multiples variétés sont bien distinctes mais restent néanmoins parentes par leur schéma architectural et la position de certaines pièces communes.

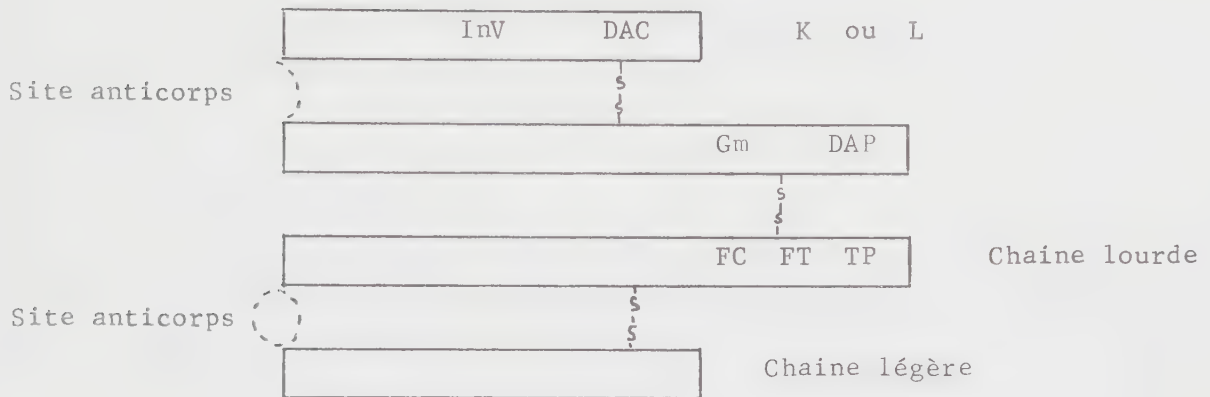
L'existence des classes γA , γG , γM , et des sous classes présentes chez tous les individus d'une même espèce définit la variété isotypique.

Certaines variétés structurales sont d'origine génétique et varient en fonction des lois de l'hérédité définissent la spécificité Allotypique.

La structure du site doué d'activité anticorps définit la spécificité idiotypique.

1°) Structure générale

La structure générale des gammaglobulines est représentée par le schéma de PORTER.



2 chaînes légères ou chaînes L

2 chaînes lourdes ou chaînes H

Ces chaînes sont reliées entre elles par des ponts disulfures :

- ponts intercaténaires entre chaîne légère et chaîne lourde et entre les deux chaînes lourdes.
- ponts intracaténaires sur un même polypeptide.

* Chaînes légères

Suivant leurs propriétés antigéniques on définit deux types de chaînes légères : Kappa et Lambda. Les gammaglobulines normales ont 2/3 de chaîne Kappa pour 1/3 de chaîne Lambda. C'est le 1er type de variété isotypique.

Ces chaînes légères se retrouvent au niveau de toutes les classes d'immunoglobulines.

Leur étude plus précise a permis d'évaluer le nombre total d'acides aminés et de les subdiviser en deux parties égales :

- une moitié C constante terminale

- une moitié variable N terminale

Au niveau de la région C constante, il existe, se situant sur le type Kappa un déterminant génétique InV dont 3 facteurs alleliques ont pu être notés InV₁, InV₂, InV₃.

La portion N terminale est variable, il existe 3 sous classes pour les chaines Kappa et 5 sous classes pour les chaines Lambda.

* Chaines Lourdes

Les chaines lourdes sont des polypeptides de 400 acides aminés et pour chaque classe d'Immunoglobuline correspond un type de chaîne lourde.

IgG	chaîne	λ
IgA	chaîne	α
IgM	chaîne	μ
IgD	chaîne	δ

chaque chaîne a pu être subdivisée en 3 fragments :

- 2 fragments Fab. constitués par l'association d'une chaîne légère avec la portion N terminale de la chaîne lourde, ils portent l'activité anticorps.
- 1 fragment F_c

2°) Structure particulière

IgG. Les chaines lourdes sont subdivisées en 4 sous groupes γ_1 , γ_2 , γ_3 , γ_4 . Il existe ainsi 4 types moléculaires d'IgG, γ_{G_1} , γ_{G_2} , γ_{G_3} , γ_{G_4} .

Au niveau de ces différentes chaines lourdes, se trouve un système de marqueurs allotypiques : facteurs Gm des groupes sériques

Il existe actuellement plus de 20 marqueurs Gm. L'étude des facteurs Gm permet ainsi de déterminer les types de sous classes IgG qui les portent.

CLASSES :	Gamma G	Gamma A	Gamma M	Gamma D	Gamma E
Constante de sédimentation	7 S	7 S (9, 11, 17 S)	19 S (7 S)	7 S	8 S
P. M.	150.000	170.000 + polymères	900.000 + monomère	170.000	190.000
Teneur en glucides	3 %	10 %	10 %	11 %	12 %
Formule moléculaire	$\gamma_2 \times 2$ $\gamma_2 \lambda_2$	$\alpha_2 \times 2$ $\alpha_2 \lambda_2$	$(\mu_2 \times 2) 5$ $(\mu_2 \times 2) 5$	$\delta_2 \times 2$ $\delta_2 \lambda_2$	$\epsilon_2 \times 2$ $\epsilon_2 \lambda_2$
P. M. de la chaîne lourde	48.000	46 - 52.000	60.000	50.000	59.000
(sans glucides)					
SOUS-CLASSES isotypiques	$\gamma G_1, \gamma G_2$ $\gamma G_3, \gamma G_4$	$\gamma A_1, \gamma A_2$	?	?	?
ALLOTYPES de chaîne lourde ..	Gm (G1, G2, G3)	Am γA_2	?	?	?
de chaîne légère ..	InV	Inv	InV	InV	InV
FIXATION du COMPLEMENT	(+) (G1, G2, G3)	(—)	(+)	(—)	(—)

TABLEAU I : Propriétés physiques, immunochimiques et structure des Immunoglobulines.

Un deuxième système de facteur génétique se situe au niveau de la portion Fc de γ_1 .

Les structures particulières des autres gammaglobulines est envisagé dans le tableau I.

3°) Activités biologiques des Immunoglobulines

Les sites fonctionnels sont responsables de l'activité biologique de la molécule :

- * sur le fragment Fab. est situé le site anticorps
- * sur le fragment F_C
 - le site de traversée placentaire retrouvé uniquement sur les IgG.
 - le site de fixation du C' retrouvé sur IgG et IgM.
 - le site de fixation aux tissus.

Au niveau des IgG, on retrouve la presque totalité des anticorps antibactériens et antiviraux.

Au niveau des IgM :

- les anticorps naturels des groupes sanguins A et B
- les anticorps de FORSMANN
- les agglutinines typhiques et paratyphiques O.
- certains anticorps anti tétanique et anti diphtérique.
- les agglutinines froides
- le facteur rhumatoïde
- le facteur de WASSERMAN

Au niveau des IgA :

- anticorps anti diphtérique et antityphique O.
- antipoliomyélitique anti brucella
- certains anticorps anti A et anti B.
- certaines réagines allergiques.
- anti staphylocoagulase.

Au niveau des IgE :

- anticorps cytophile qui jouent un rôle dans les phénomènes d'allergie et d'hypersensibilité.

Dans la plupart des infections bactériennes les anticorps sont plus le témoin de l'infection que le support de l'immunité.

Par contre, dans les infections virales les anticorps s'opposent à la diffusion.

C - IMMUNITÉ LOCALE (110 - 111 - 114)

L'immunité locale fait intervenir au niveau des muqueuses des phénomènes humoraux avec la sécrétion d'immunoglobulines locales essentiellement IgA sécrétoires et des phénomènes cellulaires support de l'immunité cellulaire à type d'hypersensibilité retardée.

Les mécanismes sont vraisemblablement les mêmes que pour l'immunité générale.

Du point de vue chronologique l'immunité locale constitue la "1ère ligne de défense" alors que l'immunité générale constitue la "2ème ligne de défense".

L'étude de l'immunité locale est dominée par le problème de la sécrétion d'une immunoglobuline l'IgA sécrétoire.

Structure IgA sécrétoire

- L'IgA sécrétoire est constituée par 2 molécules d'IgA liées par une chaîne J et dans l'intervalle de ces 2 molécules d'IgA existe une pièce sécrétoire.

La pièce sécrétoire de poids moléculaire de 60.000 ne possède aucun déterminant antigénique. Elle existe soit à l'état libre soit combinée IgA sécrétoire.

Cette pièce sécrétoire se situe en coin bloquée entre les deux extrémités convergentes de 2 segments F_C de deux molécules d'IgA.

La pièce sécrétoire joue un rôle plus stabilisateur car l'IgA sécrétoire est résistante aux enzymes protéolytiques. Enfin grâce à elle,

les immunoglobulines sont transportées de leur site de production jusqu'à la surface muqueuse.

Origine :

L'IgA est produite par les plasmocytes locaux.

La pièce sécrétoire est produite par les cellules épithéliales.

L'amarrage (IgA - pièce sécrétoire) et sécrétion se font au niveau de la cellule épithéliale.

Les IgA sécrétoires se rencontrent dans toutes les sécrétions que baignent les organes et les systèmes qui sont en continuité avec l'environnement extérieur.

- Salive - nez - larmes colostrum - lait
- Sécrétion du tube digestif
- Sécrétion des muqueuses respiratoires
- Sécrétion élaborées par les muqueuses génito urinaires.

Fonction :

Dès la naissance elles jouent un rôle essentiel dans la régulation et le choix de la flore intestinale.

De même elles assurent la régulation de la flore antimicrobienne du tractus respiratoire.

Il semble exister un parallélisme étroit entre les déficits en IgA sécrétoire et les infections locales. S'il existe un déficit en IgA sécrétoire l'organisme peut pallier cette carence par une compensation humorale : type IgA - IgM ou IgA - IgG.

Les immunoglobulines induites par les phénomènes locaux peuvent transuder dans la circulation et inversement. Mais il semble exister au niveau des lymphocytes informés localement une interrelation entre immunité locale et immunité générale.

L'immunité obtenue est supérieure lorsque l'immunité locale entre en jeu. Ceci a été prouvé par les vaccinations par voie orale.

CLASSIFICATION DES DEFICITS EN IMMUNOGLOBULINES

Pour la clarté de la classification nous continuerons d'opposer schématiquement déficits humoraux spécifiques et déficits cellulaires spécifiques ; Adoptant le schéma de GOOD (96) selon lequel le thymus contrôle la réponse cellulaire (thymodépendante, HSR) et la bourse de Fabricius contrôle la réponse humorale Burso-dépendante) productrice d'anticorps.

Bien que certaines affections témoignent d'une carence touchant à la fois l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité à médiation humorale, nous étudierons les affections secondaires à une atteinte exclusive de l'immunité humorale.

Cliniquement: le tableau est dominé par un syndrome d'infections à répétition le plus souvent secondaire à des germes banaux.

Histologiquement: il existe une aplasie des centres lymphoïdes Burso-dépendants avec une diminution ou une disparition des plasmocytes.

Biologiquement : le taux des immunoglobulines est très abaissé ou absent, la formation des divers anticorps est très perturbée. L'exploration de l'immunité cellulaire donne des résultats normaux.

Evolution : ces maladies bénéficient de la thérapeutique substitutive par les gammaglobulines ; ainsi la durée de vie de ces malades a été prolongée.

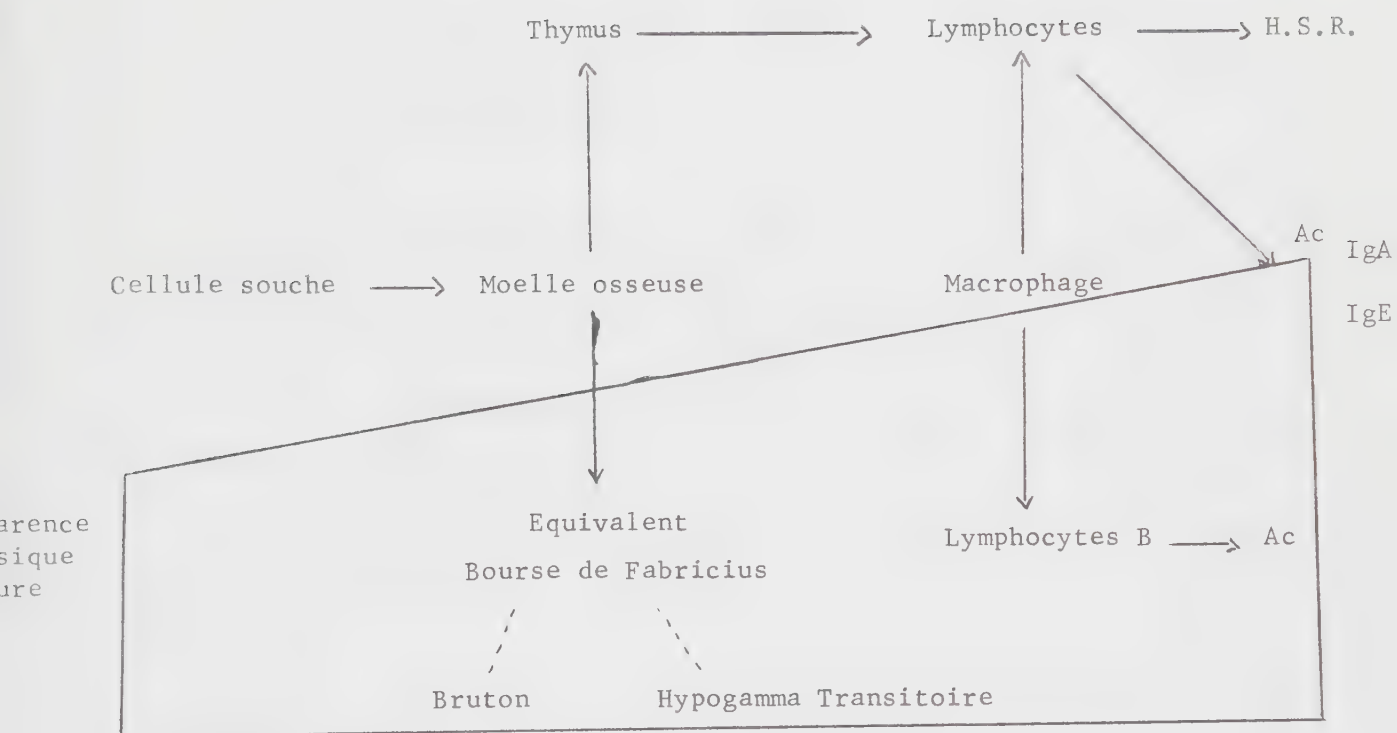
Plusieurs types de déficits sont notés :

1°) Déficits globaux :

- a) lié au sexe : Maladie de Bruton
- b) non lié au sexe : - Congénitale
- Primitive dite acquise

2°) Déficits dissociés :

Nous ferons une place particulière aux hypogammaglobulinémies transitoires du nourrisson.



Carences humorales spécifiques

1°) Déficits globaux

A - Agammaglobulinémie congénitale liée au sexe : Maladie de Bruton

En 1952 BRUTON (20) rapporte la première observation d'Agammaglobulinémie chez un enfant présentant des infections pneumococciques récidivantes. Cet auteur démontre de façon quasi expérimentale la responsabilité du déficit humoral dans la sensibilité aux infections par l'efficacité des injections substitutives de gammaglobulines (21).

C'est la forme la mieux individualisée et la plus schématique. Elle est le type même de l'atteinte exclusive du système producteur d'immunoglobuline alors que l'immunité cellulaire est intacte. Le déficit en anticorps porte sur l'ensemble des IgA, IgM, IgG.

Le terme d'agammaglobulinémie au sens strict n'est plus justifié grâce à des méthodes de dosage très sensibles ; de faibles taux d'immunoglobulines ont pu être mis en évidence.

Génétique : Elle frappe uniquement les garçons. Pour la plupart des auteurs cette affection se transmet sur le mode récessif lié au sexe. Elle est due à l'absence d'un gene du chromosome X responsable de la synthèse des chaînes protéiques lourdes, communes à l'ensemble des immunoglobulines.

Clinique : La maladie débute toujours après le deuxième semestre de la vie, car les gammaglobulines d'origine maternelle ont traversé la barrière placentaire et protègent efficacement l'enfant pendant 6 mois environ. Leur disparition progressive et l'absence de synthèse entraînent un effondrement des anticorps circulants et l'extériorisation d'un syndrome de carence immunitaire.

Les manifestations cliniques sont essentiellement la répétition d'épisodes infectieux d'origine bactérienne (87) respiratoire et ORL. Plusieurs cas de pneumopathies à pneumocystis carinii ont été rapportés parfois d'évolution mortelle (22). Plus rarement méningites, septicémies, pyodermites, ostéites. Les diarrhées prolongées ne sont pas exceptionnelles.

Ces infections sont sensibles au traitement anti infectieux, mais leur caractère récidivant peut entraîner une maladie évoluant alors

pour son propre compte (bronchectasies) et un retentissement sur l'état général avec un retard staturo-pondéral.

Les atteintes virales sont rares.

Les maladies contagieuses de l'enfances évoluent en général sur un mode normal mais parfois récidivent. En ce qui concerne les vaccinations il est admis que les vaccins à virus vivant doivent être formellement contre-indiqués. Les cas de Becegite ne se voient pas dans le cadre de la maladie de Bruton, mais uniquement dans la lymphocytophtisie où il y a une atteinte de l'immunité cellulaire associée à une atteinte de l'immunité humorale.

L'examen clinique est pauvre. Les seules constatations anormales sont dues aux infections antérieures (hypotrophie, dilatation de bronche). La rate, le foie, les ganglions sont normaux, on est frappé par la petite taille des ganglions cervicaux malgré les fréquentes infections rhinopharyngées.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un déficit global et massif des immunoglobulines.

Biologie :

a) Immunité humorale :

1 - Etude des immunoglobulines

- L'électrophorèse des protéines sériques a permis l'individualisation du syndrome. Elle reste actuellement un test de dépistage et de routine. Le pic des gammaglobulines est diminué ou absent.

- L'immunoélectrophorèse visualise une diminution des 3 fractions de gammaglobuline.

- Le dosage quantitatif permet d'apprécier le déficit avec précision. IgG inférieures à 200 mg/100 ml - IgA et IgM absentes.

2 - Recherche d'anticorps circulants

- Absence d'anticorps naturels tels que isohémagglutinines.

- Absence de synthèse d'anticorps après stimulation (vaccinations diphtérique , tétanique, thyphoïdique A et B poliomyélitique).

b) Immunité cellulaire :

- Le chiffre des petits lymphocytes est normal dans le sang périphérique.

- L'hypersensibilité retardée est normale (candidine, tuberculine).

- Les réactions de rejet des greffes se produisent dans les délais normaux.

c) Immunité locale :

Les IgA de sécrétion sont retrouvées à l'état de traces dans la salive ce qui explique la fréquence des infections des voies aériennes supérieures et digestives (111).

Histologie :

On note une aplasie des structures lymphoïdes. Les follicules lymphoïdes sont peu développés. On ne retrouve pas de plasmocytes dans la moelle, rate, intestin. Dans les ganglions les centres germinatifs sont rudimentaires ou absents. Par contre le thymus est normal.

Evolution :

Elle obéit généralement au traitement antibiotique associé aux gammaglobulines, mais les complications ne sont pas rares.

Pathogénie :

Il s'agit non pas d'un hypercatabolisme mais d'une absence de fabrication de gammaglobuline. Elle réalise le même tableau que la bursectomie néonatale chez l'oiseau. Il s'agit non pas d'un simple arrêt de la maturation cellulaire mais d'une maladie moléculaire liée à une atteinte du gene réglant la synthèse des chaînes lourdes (110).

B - Agammaglobulinémie congénitale non liée au sexe

Il existe des agammaglobulinémies congénitales qui se voient aussi bien chez les garçons que chez les filles.

Génétique : Les antécédents familiaux permettent d'évoquer une transmission récessive autosomique. Chez les Anglo-saxons on parle de formes sporadiques en raison de la négativité des enquêtes familiales.

Elle se distingue de la maladie de Bruton par plusieurs points :

1 - Cliniquement : Le début est en règle plus tardif. La fréquence des troubles digestifs est très importante avec diarrhée et stéatorrhée. Une splénomégalie est parfois retrouvée ainsi que des adénopathies.

2 - Biologiquement : Le déficit en immunoglobulines est moins profond mais reste global. L'immunité cellulaire est normale.

C - Agammaglobulinémie primitive dite "acquise"

Cette agammaglobulinémie est à rapprocher des formes congénitales. Elle a été décrite dans les deux sexes. Elle se voit le plus souvent chez l'adulte mais a été observée également chez l'adolescent et plus exceptionnellement chez l'enfant.

Pour ROBBINS (86) il s'agit d'une forme vraiment acquise comme il le démontre dans son observation.

Par contre, malgré le terme d'acquis, de nombreux arguments plaident pour une origine congénitale.

Existence dans le contexte familial de membres possédant une hypogammaglobulinémie, une dysgammaglobulinémie ou des maladies touchant au système immunitaire (polyarthrite rhumatoïde, lupus).

Pour BURTIN (23) et SEDALLIAN (95) il ne s'agirait que de la découverte tardive de l'affection qui est congénitale.

CRUCHAUD et all. (29) décrivent une hypogammaglobulinémie primitive dite "acquise" chez une femme de 34 ans qui s'extériorise sur le plan clinique par des épisodes de diarrhées, d'arthralgies, de furonculose.

L'enquête familiale réalisée sur 20 membres de la famille révèle :

- 7 cas de dysgammaglobulinémie,
- 10 cas dans lesquels il y a une perte de chaînes K,
- diminution des sous classes d'IgG,
- auto anticorps avec une fréquence élevée

tout ceci sans manifestations cliniques et sans susceptibilité aux infections.

Son travail suggère la possibilité d'un déficit du gene régulateur responsable de la synthèse des immunoglobulines.

ROPARTZ (89) en étudiant les familles où se rencontrent des cas d'hypogammaglobulinémie a pu démontrer :

- des individus apparemment sains possédant un taux normal d'IgG présentent un déficit portant sélectivement sur certaines classes isotypiques des IgG (γ_{G_1} , γ_{G_2} , γ_{G_3} , γ_{G_4})
- ces déficits sont transmis d'une génération à l'autre.
- les anomalies phénotypiques peuvent être expliquées par l'existence de genes de régulation modifiés responsables de la synthèse des chaînes γ_1 , γ_2 et γ_3 .
- la transmission de ces genes de régulation se ferait indépendamment de celle des genes de structure.

ARMENGAUD (7) à propos de deux observations d'infections virologiques graves chez deux sujets agammaglobulinémiques de la même fratrie souligne l'intérêt des marqueurs génétiques dans l'étude du dysfonctionnement chromosomique de certaines agammaglobulinémies.

Ainsi grâce à l'étude des facteurs Gm dans cette famille, on peut retrouver chez chaque ascendant en apparence sain des signes indiscutables de dysfonctionnement chromosomique cliniquement muets. Ceci permet d'avancer l'hypothèse que ce défaut est compensé chez chacun d'eux par l'existence d'un chromosome apparemment normal. Chez les enfants par contre ayant hérité de 2 chromosomes anormaux, les signes biologiques apparaissent ainsi que les manifestations graves de l'agammaglobulinémie.

- Cliniquement : Il s'agit de l'apparition de syndrome infectieux chez un sujet indemne de passé pathologique. Il existe une sensibilité extrême aux infections. Les localisations pulmonaires et sinusiennes sont très fréquentes. Il existe également des troubles digestifs à type de diarrhée, stéatorrhée et entéropathie exsudatives.

- Biologiquement : Le taux des immunoglobulines est moins effondré que dans la maladie de BRUTON.

- Anatomie pathologique : L'anatomie pathologique révèle une atrophie du tissu lymphoïde, mais souvent moins marquée que dans la maladie de Burton. L'examen de la moelle, de la rate, des ganglions périphériques ne permettent pas de retrouver des plasmocytes.

La biopsie ganglionnaire montre une structure folliculaire peu apparente parfois on note une hyperplasie réticulaire, soit un aspect de lymphome giganto-cellulaire.

Le thymus est normal mais il est frappant de retrouver dans 10 % des cas l'existence d'un thymome (84).

Cette association thymome et agammaglobulinémie a été décrite par GOOD (49) MIGUERES (74) TURIAF(116) et LESOBRE (68) plusieurs hypothèses ont été formulées :

- L'existence de la tumeur thymique n'a jamais amélioré l'agammaglobulinémie, le thymome n'expliquerait pas le déficit immunitaire.

- Au contraire, l'agammaglobulinémie pourrait être à l'origine de la prolifération tumorale par un phénomène d'hyperplasie réticulaire de compensation. Pour GOOD la prolifération cellulaire serait un phénomène compensateur secondaire à l'involution d'autres organes lymphoïdes.

- Le traitement à base de gammaglobulines est purement substitutif.

2°) Déficits dissociés en Immunoglobulines : Dysgammaglobulinémies

L'immunoélectrophorèse et les dosages sélectifs d'immunoglobulines ont permis de mettre en évidence des déficits portant sur 1 ou 2 types d'immunoglobulines et qui se traduisent à l'électrophorèse par un taux normal de gammaglobuline. Le terme de dysgammaglobulinémie fut réservé à ces déficits.

Ils se traduisent par des infections multiples mais en général moins sévères que dans l'agammaglobulinémie.

Une classification schématique basée sur les résultats de l'immunoélectrophorèse permet de décrire 7 types de dysgammaglobulinémies mais elles ne correspondent pas à des entités cliniques.

- Type I : Déficience en IgA et IgM les IgG apparemment normales
- Type II : Déficience en IgG et IgA, élévation des IgM
- Type III : Déficience isolée des IgG
- Type IV : Déficience isolée en IgA
- Type V : Déficience isolée en IgM
- Type VI : Niveaux apparemment normaux d'IgA, IgM, IgG
- Type VII : Déficit en IgG et IgM, élévation des IgA

Type I : Déficit en IgA et IgM - IgG apparemment normale

- Décrit pour la première fois en 1957 par GIEDION et SCHEIDEGGER (46) chez un enfant présentant des infections à répétition. Les autres cas publiés sont rares (4 - 55). Le mode de transmission est obscur, BELLANTI (14) note une fréquence quatre fois plus grande chez l'homme que chez la femme.

- Clinique : On retrouve une susceptibilité exagérée aux infections à répétition avec prédominance au niveau du tube digestif et des voies respiratoires.

- Biologie :

- L'électrophorèse est normale, ou peut révéler une hypogammaglobulinémie.

- L'immuno électrophorèse et le dosage des immunoglobulines permettent de retrouver les caractéristiques biologiques de l'affection avec des taux d'IgG d'apparence normale.

- Les anticorps naturels sont absents et d'autre part la stimulation antigénique est faible ou nulle. Ceci amène à douter du caractère fonctionnel des IgG malgré leurs taux quantitativement normaux.

Cette affection peut se révéler précocement chez l'enfant ayant alors la même gravité que la maladie de Burton ou bien apparaître chez l'adulte en se manifestant par un syndrome d'infection à répétition touchant surtout le tractus gastroduodénal.

Type II : Déficit en IgG et IgA avec élévation des IgM

Décrit par ISRAEL - ASSELIN (59). Ce syndrome se caractérise par des infections bactériennes à répétition associées à une carence partielle en Immunoglobulines.

- Clinique : Il débute au second semestre de la vie. La symptomatologie est dominée par la répétition des infections à gram + et même gram -, des mycoses sont également retrouvées. Les infections virales n'entraînent pas de complications.

Les localisations infectieuses sont multiples : ORL Broncho-pulmonaire, tube digestif.

L'examen clinique est pauvre, il peut exister une hypertrophie de la rate et des ganglions.

Des manifestations auto-immunes sont fréquemment observées : auto-anticorps, anti-organes et antiglobuline.

- Biologie :

- L'hémogramme révèle des taux variables de polynucléaires.

- L'immuno-électrophorèse et le dosage des immunoglobulines objectivent la baisse des IgA et IgG par contre les IgM sont retrouvées augmentées 3 fois le taux normal pour HERMANS (55) et 15 fois le taux normal pour BARTH (13).

Les IgM retrouvés ne possèdent pas les propriétés des paraprotéines.

- Le dosage des anticorps montre une carence variable suivant le type d'anticorps. Les anticorps naturels, les anticorps antityphiques, anticorps de FORSMAN sont normaux car portés par les IgM. Par contre les anti-streptolysines et les anticorps antipneumocoque sont retrouvés à des taux bas.

Après vaccination, il n'y a pas production d'anticorps.

- L'exploration de l'immunité cellulaire est le plus souvent normale.

- Anatomie pathologique :

Tous les intermédiaires existent entre l'aplasie du tissu lymphoïde avec même parfois atteinte thymique et la présence d'un aspect normal de la lignée lymphocytaire.

Les plasmocytes sont normaux ou diminués.

- Physiopathologie: Le déficit en IgA et IgG est compensé par une hyperproduction d'IgM.

BARTH (13) a montré que les injections thérapeutiques de gammaglobulines provoquent une baisse des IgM donc la diminution de leur synthèse. Une sorte d'équilibre se produit entre IgA, IgM, IgG. Un processus d'auto-régulation de la synthèse des chaînes de type Feed Back paraît vraisemblable.

- Génétique : Le mode de transmission n'est pas déterminé. Il touche indifféremment garçons et filles. Le caractère familial n'est pas toujours retrouvé.

Type III : Absence isolée d'IgG

En 1964, CARAMIA et BELATI publient le cas d'un enfant de 3 ans sensible aux infections avec une absence complète de gammaglobulines à l'électrophorèse alors que l'immunoélectrophorèse montre la présence d'IgA et d'IgM à un taux normal.

Les isohémagglutinines sont présentes à un taux normal. L'apparition d'Ac après vaccination n'a pas lieu. Dans la moelle osseuse,

il y a un nombre élevé de lymphocytes. Le traitement par les gammaglobulines est efficace.

Type IV : Absence isolée en IgA

C'est l'éventualité la plus fréquente de déficit dissocié (10 - 58). On l'observe dans des circonstances variées ayant en commun une sensibilité marquée aux infections respiratoires et aux troubles digestifs.

Les études récentes montrent une anomalie du caryotype en particulier sur le chromosome 18. Il s'agit soit d'une délétion partielle du chromosome 18, soit un ring chromosome (35 - 36).

La symptomatologie d'un tel déficit est très variable et on a pu le diviser en plusieurs sous groupes.

Type IV O sans aucun symptôme

Type IV A associé à l'ataxie télangiectasique

Type IV C associé à une élévation des IgM et à une anémie hémolytique

Type IV B avec d'autres symptômes - ORL, respiratoires, digestifs.

Le rôle des IgA dans l'immunité locale est très importante, d'où la susceptibilité aux infections dans un tel déficit (111). L'activité anticorps normalement portée par l'IgA sécrétoire peut être remplacé par la sécrétion d'IgM chez ces malades (114). AMMAN (6) précise que le déficit en IgA est très souvent lié à un déficit en IgE.

Type IV O : Contrairement à la définition, les observations classées dans ce chapitre comportent des signes pathologiques. Ce type de déficit doit être très fréquent mais dans la mesure où ils sont sans signes cliniques, il faut un hasard pour les déceler.

Type IV A : DUTAU (32), décrit une ataxie télangiectasique avec déficit immunitaire mixte et dans un cadre familial.

Ce déficit en IgA est retrouvé chez 80 % des malades présentant une ataxie téléangiectasique (84). La coïncidence d'un déficit en IgA, et de l'ataxie n'est pas complète. Ceci suggère qu'il s'agit de l'atteinte de 2 gènes étroitement unis.

Ces déficits en IgA posent un problème thérapeutique par les gammaglobulines, du fait de la formation d'anticorps anti IgA.

Type V : Déficit isolé en IgM

Ces malades sont particulièrement sensibles aux grandes infections : septicémie qui contraste avec la rareté des infections locales (le taux des IgA est normal).

FAULK a décrit des cas familiaux mais le mode de transmission n'est pas connu (34).

L'examen clinique met en évidence le plus souvent, une grosse rate : le déficit en IgM explique le titre bas des isohémagglutinines et la possibilité des septicémies à pseudomonas.

Type VI : Sans déficit apparent d'IgA, IgM, IgG

Les taux des trois immunoglobulines sont dans les limites de la normale. Le diagnostic de telles affections est illusoire mais devant des personnes présentant des infections à répétition, l'étude des sous classes d'immunoglobulines peut apporter la preuve d'un déficit très partiel.

Type VII : Déficit en IgG et IgM - Augmentation des IgA

Affection rare, 5 cas ont été décrits. Du point de vue clinique, le tableau est dominé par des pneumopathies à répétition.

La vaccination orale contre la poliomyélite n'entraîne pas l'apparition de coproanticorps, malgré l'intégrité des IgA. BELLANTI (14) parle d'IgA inertes.

Hypogammaglobulinémie transitoire du Nourisson

Il existe entre l'âge de 2 mois à 6 mois une hypogammaglobulinémie dite physiologique qui correspond à la conjonction de la disparition progressive des IgG transmises par la mère au fœtus à travers la paroi placentaire et de la synthèse propre du nourisson à un taux encore insuffisant.

De nombreux auteurs (2 - 3 - 4 - 108 - 115) ont déterminé les variations physiologiques des trois classes d'immunoglobulines en fonction de l'âge. Ce flechissement du taux des gammaglobulines peut être plus marqué chez les prématurés (soit transmission maternelle insuffisante, soit paresse de synthèse).

Lorsque l'hypogammaglobulinémie se prolonge anormalement jusqu'au 9ème ou 12ème mois, elle peut être responsable de la sensibilité accrue aux infections notamment vis-à-vis des germes gram +.

Ce retard de maturation s'observe avec une fréquence égale chez les garçons et les filles.

ROSEN et JANEWAY (90) ont suggéré qu'il s'agissait d'une iso-immunisation maternelle.

La distinction avec un déficit congénital réel peut être délicate, seuls les dosages répétés de chacune des immunoglobulines constitue un élément d'orientation. L'absence d'élévation de la fraction IgM au-delà du 6ème mois constitue un élément d'orientation valable de l'agammaglobulinémie congénitale. La première anomalie détectée est celle des IgM (103). Il est probable que la synthèse des IgG du nourisson soit freinée et masquée durant les premières semaines de la vie par l'IgG maternel.

Dans les hypogammaglobulinémies transitoires ces malades peuvent atteindre un développement immunologique normal. Il est donc souhaitable d'établir un diagnostic précoce et un traitement pour éviter des dommages irréversibles. Cette hypogammaglobulinémie est très fréquente, parfois isolée ou bien s'intégrant dans un système polycarentiel.

Lorsque ces enfants présentent des infections graves à répétition, il faut les traiter par l'injection de gammaglobulines. Dans les cas moins graves où il n'existe pas d'infection malgré un taux très bas, l'injection de gammaglobulines est sujette à discussion :

- d'une part l'injection de gammaglobulines peut entraîner la formation d'Anticorps ;

- et d'autre part inhiber la synthèse de gammaglobulines propre à l'enfant, par un mécanisme de Feed Back.

THERAPEUTIQUE DES DEFICITS EN IMMUNOGLOBULINES

A) Traitement et accidents de la thérapie par les gammaglobulines.

B) Autres thérapeutiques

A) Traitement et accidents de la thérapeutique par les gammaglobulines

L'administration de gammaglobulines est l'arme thérapeutique essentielle des déficits en immunoglobulines. Ce traitement est à la fois préventif et curatif.

1°) Préparation et composition

Les gammaglobulines humaines utilisées en thérapeutique sont préparées à partir de pool de plasma ou de sérum. Suivant leur origine on distingue :

- les gammaglobulines plasmatiques provenant d'un pool de donneurs (gammaglobulines provenant des centres nationaux de transfusion sanguine).

- les gammaglobulines placentaires extraites du sang contenu dans le placenta (Diammaglobulines^{*}, gammaglobulines Merieux^{*}).

De nombreuses méthodes ont été décrites pour les extraire elles dérivent de la méthode de Cohn : fractionnement par l'alcool à basse température.

- . Les gammaglobulines standards sont les plus utilisées. Elles proviennent d'un grand lot de sang de donneurs, ou de placenta. Elles possèdent des taux élevés d'anticorps antibactériens et antiviraux qui correspondent aux affections fréquentes.

- . Les gammaglobulines hyperimmunes comportent des taux élevés d'anticorps spécifiques contre une affection particulière (coqueluche, rougeole, rubéole, tétanos).

Les concentrations sont standards et correspondent à 16,5 g pour 100 ml. Les gammaglobulines commerciales sont riches en IgG, les concentrations en IgA et en IgM sont faibles et variables d'un laboratoire à l'autre mais également au sein d'un même laboratoire d'un lot à un autre (30).

Les investigations de ces dernières années ont montré que les activités anticorps sont réparties de façon inégale dans les différentes espèces d'immunoglobulines.

Les anticorps antibactériens se trouvent concentrés notamment dans les IgM mais également quoique de façon moins régulière dans les IgA (94 106).

Cependant, le taux normal des IgG est 5 fois supérieur à celui des IgA et 10 fois supérieur à celui des IgM. Les IgG tout en ayant par mg une activité moindre peuvent par leur masse jouer un rôle tout aussi important. En règle générale les gammaglobulines standards sont suffisantes pour apporter les différents anticorps chez un sujet agammaglobulinémique.

A la suite de ces observations on a essayé de réaliser des préparations riches en fraction IgM et IgA.

. Préparations d'IgA et d'IgM

Le Behringwerke (93) en Allemagne et le CNTS à PARIS (17) ont mis au point des concentrés de ces immunoglobulines.

Ces préparations sont présentées en solution à 6 % ou 10 % et leur injection par voie intramusculaire est préconisée. Ces gammaglobulines sont d'un grand intérêt dans les carences dissociées.

POSOLOGIE

Les doses de gammaglobulines à administrer doivent maintenir le taux de gammaglobulines autour de 200 mg/l pour assurer une protection efficace contre les infections (62).

- JANEWAY (65) préconise dans l'agammaglobulinémie classique une dose de 100 mg/kg/par mois avec une dose initiale double.

- SELIGMAN (97) utilise les doses de 0,5 ml/kg chez l'adulte et 0,7 ml/kg chez l'enfant.

- VERGER (118) emploie les gammaglobulines à la dose de 150 mg/kg.

En principe le chiffre de 150 mg/kg toutes les 3 semaines peut servir de base, mais il n'existe pas de posologie standard. Les doses doivent être adaptées en fonction de chaque cas particulier en se basant sur l'évolution clinique c'est-à-dire: la répétition des infections.

Le rythme des injections est également variable (37). Le plus souvent une périodicité de 3 semaines est appliqué, ceci est lié à la durée de demi-vie des immunoglobulines G : qui est de 20 jours chez le sujet sain. Cependant, dans les Agammaglobulinémies où les taux plasmatiques sont très bas la demi vie des gammaglobulines injectées et multipliées par 1,5 ou 2. La demi vie des IgG est de 35 jours, celle des IgA 5 à 8 jours, celle des IgM de 8 à 12 jours (98-108).

Il n'y a pas de différence d'efficacité thérapeutique qu'il s'agisse de gammaglobulines plasmatiques ou placentaires.

MODE OPERATOIRE

1°) Voie intramusculaire

La voie intramusculaire est la voie la plus utilisée. En pratique c'est la seule voie d'administration des gammaglobulines commercialisées. L'injection du produit en intramusculaire stricte est obligatoire car l'injection intraveineuse du produit expose à des accidents. L'importance du volume à injecter oblige souvent à fractionner les doses ou de pratiquer l'injection dans les deux fesses.

2°) Voie intraveineuse

Les travaux de Martin du Pan (71) ont montré que la résorption des gammaglobulines injectées par voie IM est loin d'être aussi rapide et satisfaisante que le pensaient les auteurs anglo-saxons (47-52).

Après injection de gammaglobulines radioactives on retrouve celles-ci rapidement environ 15 minutes dans le compartiment vasculaire mais leur taux reste très faible. 24 H plus tard 70 % restent au lieu d'injection et 4 jours après on en décèle encore 30 à 40 %. De plus une importante fraction de gammaglobulines est dégradée par protéolyse locale due aux enzymes tissulaires. Parallèlement à ces constatations le besoin d'injecter des quantités importantes ont amené à administrer des gammaglobulines par voie IV.

Alors que le produit était bien toléré par voie intramusculaire les premières injections de gammaglobulines ont entraîné des réactions d'intolérance typiques bien stéréotypées : agitation, tachycardie, polypnée, des chocs anaphylactiques avec collapsus ont été observées (12-66).

Ces réactions d'intolérance sont liées à la présence d'agregats de gammaglobulines dans les préparations commerciales.

Les agregats de gammaglobulines fixent le complément par un mécanisme similaire à celui du complexe Ag - Ac. L'activation massive du complément provoque l'apparition brutale dans la circulation de produits ayant des propriétés de facteurs de perméabilisation d'anaphylatoxine et qui sont à la base des réactions d'intolérance enregistrées après injection IV de gammaglobulines.

Les préparations de gammaglobulines seraient d'autant plus anti-complémentaires, que leur teneur en agregats serait élevé. Le site de fixation de C_1Q (le composant du complément entrant en contact avec le complexe Ag-Ac) caché dans les gammaglobulines natives étant révélées dans les gammaglobulines dénaturées et agrégées (25).

Ces réactions sont beaucoup plus fréquentes chez les agammaglobulinémiques que chez le sujet normal. Barandun (12) trouve 13 % de réactions dans une population ordinaire et 93 % chez les Agammaglobulinémiques. Ceci serait dû au fait que chez le sujet normal la cellule serait couverte d'une pellicule d'anticorps. A l'opposé chez

le sujet carencé les cellules en seraient dépourvues et présenteraient une plus grande sensibilité à la fixation du complément. Pour éviter l'aggrégation de ces gammaglobulines et donc les phénomènes de choc plusieurs procédés ont été utilisés.

Le site de fixation du complément étant situé sur le fragment Fc (on a cherché à détruire ou à modifier cette partie de la molécule des IgG.)

- réduction enzymatique par la pepsine
- incubation à pH acide.

Cependant, l'inconvénient est leur élimination rapide dans les urines diminuant ainsi la durée de vie de ces gammaglobulines.

A la suite de Sgouris(101), Jager (61) et Janeway (63) ont insisté sur la bonne tolérance et sur la longueur nettement supérieure de la demi-vie des gammaglobulines soumises à une digestion par la plasmine.

Le C.N.T.S. prépare des gammaglobulines injectables par voie I.V. en prenant des précautions au cours du fractionnement par l'alcool (63).

Toutes ces préparations sont soumises à des contrôles réguliers d'absence d'activité anticomplémentaire.

On tend actuellement à utiliser des injections intraveineuses de gammaglobulines (91-105).

Pour Steinbuch la posologie conseillée est de 500 à 1000 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines en perfusion IV lente. Il est recommandé pour les premières doses d'utiliser des posologies beaucoup plus faibles afin de tester la tolérance.

Les gammaglobulines intraveineuses présentent de nombreux avantages :

- Confort du malade,
- Augmentation des doses,
- Administration et utilisation rapide au cours des infections aiguës sévères,

- Substitution aux gammaglobulines I.M dans les cas d'intolérance (70-73-91).

Accidents de la thérapeutique par les gammaglobulines

Ce traitement substitutif maintenu en permanence pendant des années est très souvent bien supporté. Les véritables réactions d'intolérance sont relativement rares, quoique l'enquête du British Medical Council en relève 85 cas sur 40 000 injections en 10 ans (113). Le risque d'hépatite est illusoire.

Habituellement elles restent mineures ou modérées : pâleur, lipothymies, dyspnée, poussée fébrile.

Parfois sévères à type de choc anaphylactique et d'oedème de Quinke (4854-73-85).

Différents mécanismes ont été décrits au fur et à mesure de nos connaissances, chacun rendant compte de ces réactions.

- Toxicité des agregats de gammaglobulines

Richerson (85) décrit une réaction anaphylactoïde consécutive à l'administration intramusculaire de gammaglobulines chez un adulte ayant une hypogammaglobulinémie primitive "acquise". Il pense que la réaction était de type anaphylactoïde, due à la présence d'agregats plus tôt qu'une véritable réaction anaphylactique sur la base d'une réaction antigène-anticorps.

Le mécanisme d'action de ces agregats a été décrit dans le paragraphe des préparations de gammaglobulines intraveineuses.

Les IgG semblent seules former des agregats biologiquement actifs (38).

Plus récemment Henney (54) rapporte le cas d'un malade hypogammaglobulinémique qui a fait un choc anaphylactique. Après injection intramusculaire de gammaglobulines et a mis en évidence des anticorps dirigés contre ces agregats ce qui constitue un paradoxe.

- Antigénicité des gammaglobulines

Beaucoup plus intéressant à étudier est le risque de formation d'anticorps antigammaglobulines.

Les gammaglobulines possèdent un contrôle génétique de leur synthèse actuellement trois groupes de structures antigéniques sous contrôle génétique (allotypes) sont reconnus au niveau des immunoglobulines humaines. Les systèmes Inv, Gm, Isf.

- Les facteurs du système Inv se retrouvent sur les chaînes légères de type Kappa et sont communs aux classes 8G, 8A, 8M, 8D.

- Les facteurs du système Gm sont en revanche propre aux chaînes lourdes des 8G. Ce système complexe comporte plus de 20 facteurs.

- Le facteur Isf est localisé sur le fragment Fe des 8G₁ (88).

Donc ces groupes sériques déterminés génétiquement sont variables d'un individu à l'autre tout comme le système ABO ou Rhesus.

Les préparations commerciales de gammaglobulines étant extraites d'un pool de donneurs comportent à peu près tous les groupes sériques. Si l'individu ne présente pas le même groupe sérique que les gammaglobulines injectées il est capable de fabriquer des anticorps contre ces gammaglobulines ceci de la même manière que pour le système ABO, Rh.

- L'administration thérapeutique, répétée de gammaglobulines exogènes, humaines peut entraîner la formation d'anticorps antigammaglobulines causant outre des signes de maladie sérique, un catabolisme accéléré de ces préparations.

- Hess et Büttler révèlent que l'injection de gammaglobulines à des singes provoquent une immunisation de spécificité anti Gm (56).

- Alepa et Steinberg (1) montrent que 5 singes Rhesus sur 6 immunisés par des gammaglobulines humaines ont produit des substances antigammaglobuline humaine avec la spécificité Gm mais pas avec la spécificité Inv. Mais ils rapportent également le cas d'immunisation anti-Inv mais les facteurs Inv ont probablement un faible pouvoir antigénique.

- Allen et Kunkel (5) ont trouvé que 17 enfants sur 24 ayant reçu plusieurs transfusions sanguines présentent des anticorps anti-gammaglobulines. L'apparition des anticorps semble être parallèle à la répétition des doses.

- Sthiem et Fudenberg (107) ont noté la présence d'anticorps antigammaglobulines chez des enfants soumis à une thérapeutique prophylactique par les immunoglobulines. Chez les enfants agammaglobulinémiques (12 cas) il n'a pas retrouvé d'anticorps antigammaglobuline. Par contre, il retrouve des anticorps chez 9 enfants sur 14 qui présentent une hypogammaglobulinémie. Donc chez les sujets présentant un déficit profond ou complet en gammaglobulines il y a un risque mineur de fabrication d'anticorps ; dans le cas de déficits dissociés et incomplets ces sujets sont capables de réagir à une stimulation antigénique qui est représentée par des gammaglobulines hétérogroupe.

Il serait souhaitable de disposer de gammaglobulines isogroupes connues grâce à un groupage sérique du malade l'injection de gammaglobulines isogroupe n'entraînerait pas l'apparition d'anticorps.

- Steinberg et Wilson (104) font état que des enfants peuvent être immunisés par les facteurs Gm des gammaglobulines de la mère qui ont traversé le placenta.

Dans le même sens pour Fudenberg (39) les anticorps dirigés contre les différents groupes Gm seraient susceptibles à la manière des anticorps anti Rh de traverser la barrière placentaire et d'être à l'origine d'un véritable conflit immunitaire si le phenotype de

l'enfant est différent de celui de la mère. Cette isoimmunisation aboutirait à une destruction progressive des IgG produits par l'enfant. C'est l'une des étiologies proposées pour expliquer l'origine des hypogammaglobulinémies du nourrisson.

- Anticorps Anti IgA

Plus récemment VYAS (126) et MILLER (80) ont montré que les personnes ne possédant pas d'IgA produisent des classes spécifiques anti IgA responsables de graves réactions anaphylactiques lorsqu'elles sont soumises à des apports de sang ou de produits sanguins contenant des IgA.

Ces personnes ayant un déficit en IgA produisent des anti IgA spécifique. Ceci comme étant le résultat d'une exposition parentérale ou d'une isoimmunisation foeto-maternelle (122 - 123 - 124).

Les préparations du commerce contiennent toutes de l'IgA en plus ou moins grande quantité et peuvent donc provoquer des réactions anaphylactiques chez des sujets déficients en IgA.

FUDENBERG et VYAS (41) ont trouvé sérologiquement chez 44 % de malades ayant une absence totale d'IgA ou une ataxie téléangiectasique des anticorps anti IgA. Ce chiffre s'élevant à 86 % chez des malades avec réactions transfusionnelles de type anaphylactique.

Pour éviter ces accidents, il faut rechercher les anti IgA chez les malades ayant un déficit en IgA mais aussi chez les malades présentant des réactions aux injections de gammaglobulines.

Dans ces cas là, l'administration de préparations de gammaglobulines sans IgA est recommandé (125).

Ces connaissances nouvelles sont loin d'apporter une explication totale aux réactions d'intolérance observées au cours des immunothérapies. Les réactions restent souvent inexpliquées et aucun anti IgA ne peut être décelé.

B - AUTRES THERAPEUTIQUES

1°) Antibiothérapie

L'antibiothérapie est recommandée lors de tout épisode infectieux aigu ou chronique. Elle doit être précoce, maniée à forte dose, de façon prolongée et surtout adaptée en fonction des germes en cause et de l'antibiogramme.

L'antibiothérapie préventive au long cours est rejetée presque unanimement (32 - 37 - 40 - 92).

Il semble toutefois souhaitable d'adopter une position intermédiaire en utilisant une antibiothérapie discontinue utilisant une gamme importante d'antibiotique à large spectre.

Le traitement antibiotique doit être conduit en parallèle avec les gammaglobulines.

2°) Vaccination

Dans la maladie de Bruton, les vaccinations ont un rôle diagnostic en montrant l'absence d'anticorps après vaccination.

Dans les carences dissociées on peut stimuler le système de défense. En effet, ces sujets sont capables de répondre à des stimuli antigéniques et de fabriquer des anticorps. Il faudra contrôler cette réponse pour savoir si le taux d'anticorps formé est suffisant pour assurer une protection efficace.

Les vaccins utilisés doivent être à virus tués.

Les accidents rapportés VESLOT (120), par les virus vivants semblent en fait liés à une carence de l'immunité cellulaire.

CHANDRA (24) décrit une vaccine généralisée progressive chez des malades ayant un déficit en IgM et IgA avec une absence de l'atteinte de l'immunité cellulaire. Le déficit en IgM étant responsable de la non élimination du virus par les anticorps lors de la réponse primaire.

La vaccination doit être pratiquée après une interruption passagère de l'apport périodique de gammaglobuline.

Il semble en effet que les gammaglobulines étrangères par les anticorps spécifiques qu'elles contiennent inhibent la réaction immunitaire et la réponse physiologique de l'organisme.

Le traitement préventif par les gammaglobulines reste la thérapeutique primordiale des déficits de l'immunité humorale spécifique ; le meilleur exemple pour les résultats obtenus est la maladie de Bruton et l'hypogammaglobulinémie transitoire, prolongée du nourrisson. Dans les autres cas les résultats sont variables.

Malgré quelques phénomènes d'intolérance, qui sont diminués par les nouvelles préparations, le traitement préventif par les gammaglobulines est très efficace, entraînant une raréfaction ou une disparition des poussées infectieuses, une amélioration de l'état général et une vie pratiquement normale.

DISCUSSION

Notre observation d'hypogammaglobulinémie de l'adulte permet de discuter plusieurs problèmes :

- celui de la symptomatologie
- celui du type d'agammaglobulinémie
- celui de la thérapeutique substitutive et ses accidents.

I - SYMPTOMATOLOGIE

La revue de la littérature montre que la symptomatologie clinique est essentiellement marquée par des infections pulmonaires et ORL à répétition (15 - 18 - 44 - 83 - 60 - 72).

Mais dans notre observation trois points particuliers sont à considérer.

1°) Les dilatations de Bronche

Relativement fréquentes dans les agammaglobulinémies, elles sont estimées à environ 20 % des cas. La plupart des auteurs s'accordent à les imputer aux infections à répétition ayant donc la même signification pathogénique que chez les sujets sains (31 - 59).

MIGUERES (76 à 77) souligne les problèmes soulevés par ces bronchectasies au cours des syndromes immunoprives et l'intérêt de la thérapeutique substitutive. Certaines formes de bronchectasies évolutives pourraient être dues à l'agammaglobulinémie, ceci exige une électrophorèse des protéines avant toute discussion d'exérèse chirurgicale bien que des exérèses chez des sujets agammaglobulinémiques aient donné des résultats satisfaisants, sous couvert d'un traitement par les gammaglobulines.

2°) Les Adénopathies médiastinales

Nous avons retrouvé un cas publié par MIGUERES (75) dans lequel l'agammaglobulinémie est associée à une splénomégalie et à des adénopathies médiastinales.

Pour notre part devant ces adénopathies médiastinales, nous avons éliminé tout d'abord une tuberculose pulmonaire. Puis nous avons discuté.

- Une sarcoïdose : classiquement la sensibilité de type retardé fait défaut dans cette affection (50). Mais des cas d'agammaglobulinémie symptomatique de la sarcoïdose existent aussi.

- Une maladie d'Hodgkin : Elle se caractériserait selon les auteurs par une réactivité normale du point de vue de l'immunité humorale alors que la sensibilité de type retardé est absente ; somme toute la maladie de Hodgkin constituerait le pôle opposé de l'Agammaglobulinémie du point de vue immunitaire (50).

- Une leucémie lymphoïde chronique : La diminution des gammaglobulines dans la leucémie lymphoïde chronique est fréquente. Par ailleurs, plusieurs cas d'agammaglobulinémie précédant de plusieurs années une leucémie lymphoïde, ont été rapportés (119).

- Un lymphosarcome
- Un réticulosarcome

Mais devant un bilan clinique et paraclinique négatif, la régression spontanée des adénopathies médiastinales, l'évolution ultérieure de la maladie. Ces affections sont éliminées.

3°) Splénomégalie

Dans 50 % des cas, il existe une splénomégalie associée (26 - 43 - 69 - 102). Elle constitue l'apanage des agammaglobulinémies acquises.

Cette association adénopathies médiastinales et splénomégalie nous avait fait redouter d'autant plus une lymphoréticulopathie maligne et une sarcoïdose.

L'étude histopathologique de la rate en microscopie électronique après biopsie montre quelques rares plasmocytes avec absence de granulation.

En conclusion, ces trois manifestations cliniques : dilatation de bronche, adénopathies médiastinales et splénomégalie sont probablement réactionnelles aux multiples agressions infectieuses.

II - TYPE D'AGAMMAGLOBULINEMIE

Le caractère primitif doit être retenu devant :

- l'absence de carence protéinique classique
- de thérapeutique immuno suppressive
- de tumeur thymique
- l'élimination des hémoréticulopathies malignes et de la sarcoïdose.

L'absence de granulation au niveau des rares plasmocytes de la rate objectivée en Microscopie électronique, pose le problème d'une perturbation de la physiologie des plasmocytes. Cette hypothèse avait déjà été envisagée par GADRAT J., MONNIER J., DELAUDE A., FEDOU R. (43) : L'agammaglobulinémie pouvait être considérée comme le symptôme d'une maladie de la lignée plasmocytaires. Ces auteurs ont montré en effet, la présence dans la rate d'une maladie atteinte d'hypogammaglobulinémie de plasmocytes dystrophiques avec en particulier un ergastoplasme pauvre en ribosome.

Actuellement, on a tendance à démontrer le caractère congénital des hypogammaglobulinémies de l'adulte (88 - 89 - 30). Ceci fait appel au contrôle génétique des immunoglobulines humaines sous la dépendance des gènes des systèmes Gm et InV. Des individus apparemment sains ayant un taux normal d'IgG présentant un déficit isolé de certaines sous-classes des IgG (γG_1 , γG_2 , γG_3 , γG_4). Ces déficits sont transmis d'une génération à l'autre. Certaines de ces anomalies phénotypiques peuvent être expliquées par l'existence de gènes de régulation.

Dans notre étude, nous avons réalisé une enquête familiale portant sur l'électrophorèse des protéines du père, de la mère et des deux soeurs. Nous n'avons pas pu pratiquer de dosage quantitatif des

gammaglobulines qui aurait pu montrer une dysgammaglobulinémie,

- de dosage des sous classes d'IgG (γ_{G_1} , γ_{G_2})
- de groupage crythocytaire complet
- de groupage leucocytaire : recherche du phénotype HLA
- groupage sérique mise en évidence des phénotypes Gm par le dosage de l'antigénicité Gm.

Notre enquête familiale incomplète, montre malgré tout l'absence de manifestations pathologiques identiques chez tous les membres de la famille, des électrophorèses des protéines rigoureusement normales.

En outre l'apparition tardive des troubles, le déroulement normal des maladies infectieuses de l'enfance, l'absence de complications après les vaccinations, nous paraissent des arguments suffisants pour formuler l'hypothèse du caractère acquis de l'affection.

III THERAPEUTIQUE ET SES ACCIDENTS

Le dernier problème est d'ordre thérapeutique. Le traitement ne peut être que substitutif. On s'accorde pour reconnaître qu'un taux minimum de 150 mg à 200 mg/l est nécessaire pour assurer une protection efficace.

Les préparations intra-musculaires sont les plus utilisées, elles peuvent être relayées par les préparations IV, en cas d'intolérance des préparations IM et dans les infections aiguës sévères, où il est nécessaire d'apporter de fortes doses d'anticorps.

Ce traitement doit être adapté à chaque cas, à posologie suffisante selon les dosages sériques et l'efficacité clinique.

Cette thérapeutique par les gammaglobulines est très coûteuse car elle doit être permanente et indéfinie dans le temps. C'est dire l'importance d'un bilan immunologique complet avant de passer à un tel traitement. Les Hypogammaglobulines primitives congénitales ou acquises sans carence cellulaire associée en sont les meilleures indications.

Chez les sujets sains, les gammaglobulines induisent la formation d'Anticorps qui les détruisent rapidement et rendent leur action illusoire.

Les gammaglobulines étrangères avant les vaccinations inhibent la réaction immunitaire de l'organisme.

L'utilisation répétée de gammaglobulines chez la fillette, pourrait même devenir dangeureuse. Une fois adulte et à l'occasion d'une grossesse, les anticorps dirigés contre les différents groupe Gm seraient susceptibles à la manière des auto-anticorps anti Rh de traverser la barrière placentaire et d'être à l'origine d'un véritable conflit immunitaire, si le phénotype sérique de l'enfant est différent de celui de la mère et aboutiraient à la destruction des IgG produits par l'enfant. C'est l'une des étiologies proposées pour expliquer les hypogammaglobulinémies transitoires du nourrisson (39 - 104).

A côté de ces inconvénients, existent des risques d'accidents de type anaphylactique, plusieurs causes sont possibles :

a) Effraction vasculaire

Des chocs anaphylactiques ont été rapportés à l'injection accidentelle intravasculaire (Barendum). Dans notre observation, nous pouvons éliminer cette éventualité car le phénomène s'est reproduit à plusieurs reprises.

b) Toxicité des agregats de gammaglobulines (85)

Les gammaglobulines injectées sont légèrement dénaturées et présentent le phénomène de l'agregation. Cette agrégation va provoquer une activation massive du complément qui va amener dans la circulation des substances douées d'action vasomotrices qui seront responsables des phénomènes identiques à ceux du choc anaphylactique. D'autre part, HENNEY a mis en évidence des anticorps anti agrégats.

c) Antigénicité des gammaglobulines

Les préparations commerciales de gammaglobulines proviennent d'un pool de donneurs et contiennent tous les groupes sériques d'où

la possibilité de fabriquer des anticorps contre ces gammaglobulines (108).

d) Formation d'Anti-IgA

Actuellement est mise en évidence la formation d'Anti-IgA chez des sujets déficients en IgA recevant des préparations de gammaglobulines.

Toutes les préparations de gammaglobulines peuvent provoquer des accidents anaphylactiques chez de tels malades.

Pour éviter ces accidents, on emploie des préparations sans IgA.

Pour notre part, dans notre observation, le sérum de la malade ne contient pas d'Anti IgA.

La formation d'anticorps anti IgG amènerait la destruction des gammaglobulines injectées, mais ne devrait pas entraîner de phénomènes anaphylactiques puisque ceux-ci exigent pour se produire la présence d'IgE. Nous n'avons pas pu effectuer ce dosage.

Après un accident, on a trouvé des cryoglobulines qui n'ont pas été individualisées immunologiquement. Celles-ci étant le support de complexes immuns, on pourrait envisager une réaction de type III, mais cliniquement, le syndrome est de type anaphylactique.

CONCLUSION

CONCLUSION

A l'occasion d'une observation d'hypogammaglobulinémie, probablement primitive et acquise, nous avons fait une revue générale des défenses immunitaires humorales puis souligné les points les plus importants de notre observation :

- d'un point de vue symptomatologique, l'existence d'une association maintes fois rencontrée d'adénopathies médiastinales, splénomégalie et bronchectasies.

- du point de vue nosologique les arguments en faveur du caractère acquis et primitif de cette hypogammaglobulinémie.

- du point de vue thérapeutique, l'influence bénéfique des gammaglobulines puisque depuis leur administration régulière les infections sont raréfiées et de moindre gravité.

- enfin les risques de cette thérapeutique qui chez les sujets immunoprives peut entraîner des réactions d'hypersensibilité.

Vu et Permis d'imprimer
Toulouse, le 15.9.75
Le Président de l'Université Paul-Sabatier
L. LARENG.



Clinique de Pneumo-Phthisiologie
Professeur A. DELAUDE
Hôpital Purpan
31052 TOULOUSE CEDEX

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALEPA F.P., STEINBERG A.G.
The production of Anti-Gm Reagents by Rhesus Monkeys
immunized with pooled human gammaglobulins.
VOX Sang 1964, 9, 333-339.
- 2 - ALLANSMITH M.R., Mc CLELLAN B.S., BUTTERWORTH M., MALONEY
The development of immunoglobulin levels in man.
The Journal of Pediatrics 1968, 72, 276.
- 3 - ALLANSMITH M.R., Mc CLELLAN B.S., BUTTERWORTH M.
The influence of hereditary and environment on human
immunoglobulin levels.
Journal of Immunology 1969, 102, 6, 1504-1510.
- 4 - ALLANSMITH M.R., Mc CLELLAN B.S., BUTTERWORTH M.
Individual patterns of Immunoglobulin development in ten
infants.
Journal of Pediatrics 1969, 75, 6.
- 5 - ALLEN, KUNKEL
Antibodies against gammaglobulin after repeated blood
transfusion in man.
Journal of Clinical Invest 1966, 45, 1, 29-39.
- 6 - AMMAN A.J., GOOD R.A., BRER M.D., FUDENBERG H.H.
Long term plasma infusion in a patient with ataxia
telangectasia and deficient IgA and IgE.
Pediatrics 1969, 44, 5, 1, 672-676.
- 7 - ARMENGAUD M., BLANC M., AUVERGNAT J. Ch., DUCOS J.
Intérêt de l'étude des marqueurs génétiques des Immunoglobuli-
nes dans les hypogammaglobulinémies.
Revue de Médecine de Toulouse 1973, IX, 6, 1236-1239.
- 8 - BACH J.F.
La thymus organe de l'Immunité.
La nouvelle Presse Médicale 1974, 3, 10, 571-574.
- 9 - BACH J.F., DARDENNE M., BACH M.A.
Exploration de la fonction thymique chez l'homme.
La nouvelle Presse Médicale 1974, 3, 10, 575-580.

- 10 - BACHMAN R.
Studies on the serum gamma A globulines level.
Scandinav J. Clin et Lab Invest 1965, 17, 316.
- 11 - BARANDUN S., STAMPFLI K., SPENGLER G.A., RIVA G.
Le syndrome de déficit en Anticorps.
Helvet. Med. Acta 1959, 26, 2, 163-202.
- 12 - BARANDUN, KISTLER, JEUNET, ISLIKER
Intravenous administration of human gammaglobulin.
Vox Sang 1967, 7, 157-174.
- 13 - BARTH W.J. et Al.
An antibody deficiency syndrom.
The American Journal of Medicine 1965, 39, 319-334.
- 14 - BELLANTI J.R., GANTZ P.E., SCHLEGEL R.J.
Immunology saunders Co Philadelphie 1971.
- 15 - BERTAL M.
Agammaglobulinemies et leurs manifestations respiratoires.
Thèse Médecine Toulouse 1967.
- 16 - BEZIAN J.H.
Place des gammaglobulines dans le traitement des maladies
allergiques.
Journal de Médecine de BORDEAUX 1966, 9, 1316-1326.
- 17 - BLATRIX Ch., AUDRAN R., BOSQUET P., STEINBUCH M.
Préparation spéciale de gammaglobulines injectables par voie
intraveineuse.
La Presse Médicale 1969, 77, 159.
- 18 - BOUHEY J., KALB J.C., GARCHER C., LOUIS P., et MONANGE F.
Hypogammaglobulinémie primitive de l'adulte.
Revue de Médecine de Dijon, 1970, 5, 309-320.
- 19 - BOURGOIN J.
La coopération cellulaire.
Cahiers Médicaux Lyonnais 1973, 49, 3, 171-188.
- 20 - BRUTON O.C.
Agammaglobulinemia.
Pediatrics 1952, 9, 6, 722.
- 21 - BRUTON O.C.
A decade with agammaglobulinemia.
The Journal of Pediatrics 1962, 60, 672-676.

- 22 - BURKE, KROVETZ, GOOD
Occurrence of pneumocystis carinii pneumonia in children
with agammaglobulinemia.
Pediatrics 1961, 28, 196-205.
- 23 - BURTIN P., BUFFE D., GRABAR P.
Les hypogammaglobulinémies atypiques.
Annales de l'Institut Pasteur 1964, 106, 519.
- 24 - CHANDRA R.K. et Al.
Generalised non progressive vaccina associated with IgA
deficiency.
Lancet 1969, 1, 687-689.
- 25 - CHRISTIAN C.L.
Studies of aggregated gammaglobulin.
J. Immunol. 1960, 84, 112-117.
- 26 - CITRON K.
Agammaglobulinemie avec splénomégalie.
British Medical Journal of Medicine 1957, 50, 28, 1148.
- 27 - COOMBS R.A., FEINSTEIN A., WILSON A.B.
Immunoglobulin determinant on the surface of human lymphocytes.
The Lancet 1969, 29, 1157-1159.
- 28 - CREYSSEL R., ARNAUD Ph.
Structure et métabolisme des immunoglobulines.
Revue de Médecine 1973, 22, 1419-1436.
- 29 - CRUCHAUD A., ROBERT M., GIRARD J.P., RIVAT L., ROPARTZ C.
Primary antibody deficiency syndrome of adult onset.
The American Journal of Medecine 1970, 48, 515-523.
- 30 - DEVILLER Ph.
Etude de la composition en protéines de quelques préparations
commerciales de gammaglobulines.
Thèse Médecine Lyon 1969, N° 54.
- 31 - DUDLEY H.
Agammaglobulinémies et bronchectasies (deux cas chez l'adulte).
New England Journal of Medicine 1957, 252-255.
- 32 - DUTAU G., CORBERAND J., ABBAL M., BLANC M., CLAVERIE P.,
ROCHICCIOLI P.
Ataxie telangectasie avec déficit immunitaire mixte et formes
apparentes.
Revue de Médecine de Toulouse 1974, X, 831-840.

- 33 - DUTAU G., ROBERT A., CORBERAND J., GIRE J.L., DALOUS A.
ROCHICCIOLI P.
Hémorragies par avitaminose K secondaire à une antibiothérapie
prolongée chez un enfant agammaglobulinémique porteur de
bronchectasies.
Revue de Médecine de Toulouse 1975, XI, 43-49.
- 34 - FAULK W.D., KIYASU W.S., COOPER M.D., FURDENBERG H.H.
Deficiency of IgM.
Pediatrics 1971, 47, 379-384.
- 35 - FEINGOLF D. et Al.
IgA deficiency associated with partial deletion of chromosome
18.
American J. dis. child 1969, 117, 129-136.
- 36 - FINLEY S.L. et Al.
Immunological profile in a chromosome 18 deletion with IgA
deficiency.
J. Med. Genet 1969, 6, 383-393.
- 37 - FREYCON F.
Traitement substitutif des déficits immunitaires par les
immunoglobulines.
Revue de Médecine 1973, 22, 1465, 1468.
- 38 - FROMMHAGEN L.H., FUDENBERG H.
The role of aggregated gammaglobulins in the anticomplementary
activity of human and animal sera.
J. Immun. 1962, 89, 336-343.
- 39 - FUDENBERG H.H., FUDENBERG B.R.
Antibody hereditary human gammaglobulin (Gm) factor resulting
from maternal foetal incompatibility.
Science 1964, 145-170.
- 40 - FUDENBERG H.H., GOOD R.A., GOODMAN H.C. et al.
Primary immunodeficiency report of a world health organisation
Committee.
Pediatrics 1971, 45, 927-946.
- 41 - FUDENBERG H.H., VYAS G.N.
Current status of isoimmunization to IgA with special
reference to allotype.
National Institute of Health Bethesda 1971, 455.

- 42 - FURTH R., THOMPSON J.
Review of the origin and kinetics of the promonocytes,
monocytes, macrophages.
Annales de l'Institut Pasteur 1971, 120, 337-355.
- 43 - GADRAT J., MONNIER J., DELAUDE A., FEDOU R.
Agammaglobulinémie de l'adulte avec splénomégalie
(examen de la rate au microscope électronique).
Journal Français de Médecine et de Chirurgie Thoracique
1966, 20, 223.
- 44 - GALY P., BRUNET J. et Al.
Agammaglobulinémie de l'adulte révélées par des manifestations
respiratoires.
Bul. Mem. Soc. Med. Hôpitaux de Paris 1964, 115, 639.
- 45 - GEHA R.S., ROSEN F.S. and MERLER E.
Identification and characterization of subpopulation of
lymphocytes in human peripheral blood after fractionation
on discontinuous gradients.
The Journal of Clinical Investigation 1973, 52, 1726-1734.
- 46 - GIEDION A., SCHEIDEGGER J.J.
Paresie immunologique congenitale par absence de 2 globulines
et de quantités normales de globulines.
Helvet Paed Acta 1957, 12, 3, 241-259.
- 47 - GILLIN D., GROSS A.M., JANEWAY C.A.
The gammaglobulins and their clinical significance.
New England J. Med. 1959, 260, 20.
- 48 - GLASER, WYSS, SOUFFRONT
Alleged anaphylactic reactions to human gammaglobulin.
Pediatrics 1961, 28, 3, 367-376.
- 49 - GOOD R.A.
Bulletin Un Minn. Hosp. and Minn. Med Found 1954, 26, 1.
- 50 - GOOD R.A., KELLY W.D., ROTSTEIN J et Al.
Immunological deficiency diseases agammaglobulinemia,
hypogammaglobulinemia Hodgkin's disease and sarcoidosis.
Prog. Allergy 1962, 6, 187-319.
- 51 - GOUST J.M., MOULIAS R., BERTHAUX P.
Les phénomènes d'immunité à médiation cellulaire mise en évi-
dence in vitro chez l'homme.
La Revue du Praticien 1971, 21, 22, 3291-3304.

- 52 - GROSS A.M., GITLIN D., JANEWAY C.A.
The gammaglobulins and their clinical significance IV
therapeutic use of gammaglobulin.
New England Journal of Medicine 1959, 260-270.
- 53 - HARENT-VITTINI F., JANOT
Données actuelles sur la réaction immunitaire in vivo.
La Revue de Médecine 1973, 25, 1663-1670.
- 54 - HENNEY C.S., ELLIS E.F.
Antibody Production to aggregated human globulin in
acquired hypogammaglobulinemia.
The New England Journal of Medicine 1968, 278, 21,
1144-1146.
- 55 - HERMANS P.E., HUIZENGA K.A., HOFFMAN H.N., BROWN A.P., MARKOWITZ H.
La dysgammaglobulinémie associée à une hyperplasie lymphoïde
nodulaire de l'intestin grêle.
American Journal of Medicine 1966, 40, 1, 78-79.
- 56 - HESS M., BUTLER R.
Anti Gm specificities in Sera of Rhesus Monkeys Immunized
with huma gammaglobulin.
Vox Sang 1962, 7, 93-95.
- 57 - HESS M., ROOS B., COTTIER H.
Kinetics of peripheral macrophages facts and a working hypothe-
sis.
Annales de l'Institut Pasteur 1971, 120, 371-376.
- 58 - HOBBS JR. et Al.
Dysgammaglobulinemia type IV.
Clin. Exp. Immun. 1967, 2, 589-599.
- 59 - ISRAEL-ASSELAIN R., CHEBAT J., BURTIN P., TEIL P.
Un cas d'agammaglobulinémie avec bronchectasie et eczéma
allergique.
Bulletin Société Méd. Paris 1960, 76, 519.
- 60 - ISRAEL-ASSELAIN R., CHEBAT J., UZZAN D., DERRIDAT J.
Etude de 5 cas d'agammaglobulinémie avec manifestation bron-
chopulmonaire.
Journal Français de Méd. et Chirurgie Thoracique 1966,
20, 2, 177-190.
- 61 - JAGER B.V.
Intravenous administration fo modified gammaglobulin.
Arch. Intern. Med. 1967, 119, 60.

- 62 - JANEWAY C.A., ROSEN F.S.
The gammaglobulins IV. Therapeutic uses of gammaglobulins.
New England J. of Medicine 1966, 275, 826-831.
- 63 - JANEWAY C.A., MERLER R., ROSEN F., SALMONS S., CRAIN J.
Intravenous gammaglobulin Metabolism of gammaglobulin
fragments in normal and agammaglobulinemia Persons.
- 64 - JANEWAY C.A., ROSEN F.S., MERLER E., ALPERN C.A.
Gammaglobulins.
Boston Little - Brown 1967.
- 65 - JANEWAY C.A.
The immunological system of the child.
Arch of dis. in child 1966, 41, 218, 358-366.
- 66 - JANEWAY C.A., GITLIN D.
The gammaglobulins Adv.
Pediat. 1957, 9, 65.
- 67 - LEIKOLA J., VYAS G.N.
Human antibodies to ruminant IgM concealing the absence
of IgA in man.
J. Lab. Clin. Med. 1971, 77, 4, 629-638.
- 68 - LESOBRE R., FREY N., ANDREASSIAN B., BARGE J., DEGOTT G.
Thymome Benin et hypogammaglobulinémie.
Presse Médicale 1970, 46, 2005-2009.
- 69 - LOCHARD J., PAYSANT P., STREIFF F., RENARD M., MICHAUD C.
Agammaglobulinémie primitive de l'adulte avec splénomégalie.
Annales Médecine Nancy 1963, 2, 106.
- 70 - MALPUECH G., RAYNAUD E.J., GAULME J., ESPINASSE G.
Traitement des déficits immunitaires par injection intravei-
neuse de gammaglobulines humaines.
Pédiatrie 1971, 26, 7, 733-740.
- 71 - MARTIN-DUPAN R., SCHEIDEGGER J.J., WENGER P., KOCHLI B., ROUX J.
Das Verhalten der intramuskular Intravenös und per os vera-
breichten gammaglobulin.
Blut 1959, 5, 104.
- 72 - MAUCLEL Ch., LAPRESLE Cl.
Les carences immunitaires.
Revue du Praticien 1967, 18, 18, 2567-2574.

- 73 - MEGARD M., MARCON J.P., RYON J.L.
Polyarthrite de l'agammaglobulinémie.
Lyon Médical 1972, 228, 19, 697-701.
- 74 - MIGUERES J., PAILLAS J., DUCOS J., JOVER A., TREMOULET M.
Thymome malin et syndromes associés.
Semaine des Hôpitaux de Paris 1968, 44, 2809.
- 75 - MIGUERES J., LAYSSOL M., CABANNES R., de BOISSEZON J.F.,
BELLAN Ch., JEOFFRE A.
Agammaglobulinémie majeure avec splénomégalie considérable
et adénopathies médiastinales chez un adulte bronchectasique.
Presse Médicale 1965, 73, 5, 241.
- 76 - MIGUERES J., LAYSSOL M., de BOISSEZON J.F., ALBOUD
L'agammaglobulinémie en pratique pneumologique.
Gazette des Hôpitaux 1966, 1, 10-499.
- 77 - MIGUERES J., LAYSSOL M., de BOISSEZON J.F., ALBOUD
Agammaglobulinémie et bronchectasie.
Journal Français de Médecine et de Chirurgie thoracique
1966, 20, 2, 165-174.
- 78 - MILLE H.R.
Entranced susceptibility to infection.
Medical clinics of North America 1970, 54, 3, 713-722.
- 79 - MILLE H.R.
Association between macrophages and specific antibody producing
cells.
Nature New Biology 1971, 229, 184-185.
- 80 - MILLE H.R., SUGARBAKER E., STROBER W., WALDMAN T.A.
Anaphylactic reactions to IgA. A difficult transfusion problem.
American J. clin. Path. 1970, 54, 618.
- 81 - MOULIAS R., BERTHAUX P.
Les populations cellulaires responsables de la réponse
immunitaire.
La Revue du Praticien 1971, 21, 6, 839-859.
- 82 - PAUPE J., RENOUX M.
Les Immunoglobulines et la Réactions Immunitaire.
Laboratoire Diamant.

- 83 - PERNOD J., KERMAREC J.
Les agammaglobulinémies et leurs manipulations respiratoires.
Presse Médicale 1966, 74, 47, 2411-2416.
- 84 - PETERSON R.D., COOPER-GOOD R.A.
Pathogenesis of Immunologic deficiency diseases.
American Journal of Medicine 1965, 38, 579-604.
- 85 - RICHERSON H.B., SEEBOM P.M.
Anaphylactoid Reaction to human gammaglobulin.
Archives of International Medicine 1966, 117, 568-572.
- 86 - ROBBINS J.B. et Al.
Autoimmune hemolytic anemia in a child with congenital X
linked hypogammaglobulinemia.
New England Journal of Medicine 1969, 280, 75-79.
- 87 - ROCHICCIOLI P., BOYER P., REGNIER C.
Maladie de Bruton.
Revue de Médecine de Toulouse 1969, V, 603-606.
- 88 - ROPARTZ C.
Immunoglobulines humaines et fonctionnement génétique.
Revue de Transfusion 1969, XII, 85-96.
- 89 - ROPARTZ C., RIVAT L.
Hypogammaglobulinémies cryptogénétique et déterminisme
génétique de certaines hypogammaglobulinémies dites acquises.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie 1970, 10, 3,
355-362.
- 90 - ROSEN F.S., JANEWAY C.A.
The gammaglobulins. The antibody deficiency syndromes.
New England J. Med. 1966, 275, 709-769.
- 91 - ROSENBERG D., TRIAU R., MONNET P., LONGIN B.
Les gammaglobulines intraveineuses en thérapeutique.
Pédiatrie 1971, 26, 7, 723-732.
- 92 - ROSENBERG D., FRANCOIS R.
Thérapeutique des carences en immunoglobulines.
Médecine Infantile 1967, 7, 575-579.
- 93 - SCHWICK H.G., FISCHER J., GEIGER H.
Human IgA and IgM globulins for clinical use.
Prog. Immunobiol. Standard Karger BASEL un Ken NEW-YORK
1970, 4, 86.

- 94 - SCHWICK H.G.
Die Verteilung von Antikörpern in human Immunoglobulinen.
G. Mal. Infett. 1966, 18, 1965.
- 95 - SEDALLIAN J.P.
Pathogénie des déficiences immunitaires et des hyperplasies immunitaires réticulaires associées aux déficiences immunitaires.
La Presse Médicale 1967, 75, 23, 1171-1176.
- 96 - SELIGMAN H., FUDENBERG H., GOOD R.A.
A proposed classification of medicine immunology deficiency.
American Journal of Medicine 1968, 45, 817-824.
- 97 - SELIGMAN M., LAMY M.,
Hypogammaglobulinémie.
Encyclopédie Médico chirurgicale Le Sang 130, 22.
- 98 - SELIGMAN M., KLEIN M.
Structure et activité biologique des Immunoglobulines humaines.
Revue du Praticien 1971, 21, 6.
- 99 - SELIGMAN M., KOURILSKY F.M., PRUD'HOMME J.L.
Symposium international sur les réceptions de membrane des lymphocytes.
Paris, Mai 1975.
- 100 - SELIGMAN M., WEISGEIRBER
Perspectives thérapeutiques dans les déficits immunitaires primitifs acquis.
Presse Médicale 1970, 78, 8, 357-358.
- 101 - SGOURIS J.T.
The preparation of plasmin immune serum globulin for intravenous use.
Vox Sang 1967, 13, 71.
- 102 - SIGUIER F., BETOURNE C., LEVY R., HARTMANN L., GUEDON J., ROBERT P.
Agammaglobulinémie dite acquise de l'adulte avec splénomégalie.
Semaine des Hôpitaux Paris 1958, 34, 784.
- 103 - SOOTHILL M.A. et Al.
Immunoglobulins in first degree relatives of patients with hypogammaglobulins. Transient hypogammaglobulinemia a possible manifestation of heterozygosity.
Lancet 1968, 1001-1003.

- 104 - STEINBERG A.G., WILSON-JANET A.
Studies on hereditary gammaglobulin factor.
Am. J. Human Genet. 1963, 15, 96-105.
- 105 - STEINBUCH M.
Preparation, mode d'utilisation, tolérance des gammaglobulines
à usage thérapeutique.
La Revue de Médecine 1973, 22, 1437-1444.
- 106 - STEINBUCH M., BLATRIX Ch., DORMONT J., SOULIER Jr.
Gammaglobulines humaines injectables par voies IV.
Presse Médicale 1969, 77, 17, 6356.
- 107 - STIEHM E.R., FUDENBERG H.H.
Antibodies to gammaglobulins in infants and children exposed
to isologous gammaglobulins.
Pediatrics 1965, 65, 2-229.
- 108 - STIEHM E.R., FUDENBERG H.H.
Serum levels of immune globulins in health and disease a
survey.
Pediatrics 1966, 37, 715.
- 109 - STIFFEL C., HOUTON D., BIOZZI G.
Rôle des macrophages dans l'immunité non spécifique.
Annales de l'Institut Pasteur 1971, 120, 412-427.
- 110 - SUAUE E.
Agammaglobulinémies de l'enfant et ses formes partielles.
Thèse Médecine Toulouse 1971, N° 71.
- 111 - SUAUE E., FEDOU R.
Phénomènes immunitaires au niveau des muqueuses.
Revue de Médecine de Toulouse 1973, IX, 927-947.
- 112 - SUAUE E., FEDOU R.
Déficits immunitaires.
Revue de Médecine de Toulouse 1974, X, 133-169.
- 113 - SUMMARY report of a council research council Working Party
Report of a Council Research Council Working Party
Hypogammaglobulinemia in the United Kingdom.
Lancet 1969, 1, 163-168.
- 114 - TOMASI T.B.
On the mechanisms of transport and biological significance
of antibodies in external secretions.
ARTHR and Rheum 1969, 12, 45.

- 115 - TRUVORROW V.
Concentrations on the serum of infants during the first
3 months of life.
Pediatrics 1959, 24, 5, 746-751.
- 116 - TURIAF J., BATTESTI J.P., MENAULT M., LEBRIGAND M.
Thymones et hypogammaglobulinémies.
Annales de Médecine Interne 1970, 121, 10, 885-865.
- 117 - VENDRELY C.
Les lymphocytes et les deux types d'immunité.
La Revue de Médecine 1973, 24, 1607-1614.
- 118 - VERGER P., GUILLARD J.M., MINGASSON F., BOISSEAU M., BENTEGEAT
Considérations cliniques et thérapeutiques sur l'agammaglo-
bulinémie congénitale de l'enfance.
BORDEAUX Médical 1971, 11, 3127-3150.
- 119 - VESIN P. et CATTAN R.
Carence en anticorps précédant des affections du système
lymphoïde.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie, 1961, 1, 5,
766-767.
- 120 - VESLOT J., NEZELOF C., VILLEMUR P.
Becegitte mortelle, agammaglobulinémie à lymphoplasmocytose
et hypoplasie thymique.
Arch. Franç. Pediat. 1966, 23, 113.
- 121 - VOLKMAN A., GOWANS J.L.
The production of Macrophages in the rat.
J. Exp. Path. 1965, 46, 50-51.
- 122 - VYAS G.N., HOLMOAHL L., PERKINS H.A., FUDENBERG H.H.
Serologic specificity of human anti IgA and Its signifi-
cance in intratransfusion.
Blood 1969, 34, 573.
- 123 - VYAS G.N., FUDENBERG H.H.
Isoimmune Anti IgA causing anaphylactoid transfusion reaction.
New England J. Med. 1968, 280, 1073.
- 124 - VYAS G.N., LEVIN A., FUDENBERG H.H.
Intra uterine isoimmunization caused by maternal IgA crossing
the placenta.
Nature 1970, 225-275.

125 - VYAS G.N.

Antibodies to IgA causing anaphylactic reactions to small transfusions.

Amer. Assoc. Blood Bank WORKSHOP on transfusion Problems
1970, II.

126 - VYAS G.N., PERKINS H.A., FUDENBERG H.H.

Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti IgA.
Lancet 1968, 2, 312.

127 - WARNER N., UHR W., THORBECKE and Al.

Immunoglobulins antibodies and the bursa of Fabricius induction of agammaglobulinemia and the loss of all antibody forming capacity by humoral bursectomie.

The Journal of Immunology 1969, 103, 6, 1317-1330.





